



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2017 60 stp

Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

Forsøk på syntese av (*R*,5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-3- hydroksikosa-5,8,11,14,17- pentaensyre

Synthesis towards (*R*,5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*)-3-
hydroxyicosa-5,8,11,14-tetraenoic acid

Anders Haukebø
Master i kjemi

Forord

Arbeidet med denne oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen på Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet.

Jeg vil gjerne takke mine fire veiledere Professor Yngve Strenstrøm, Professor Trond Vidar Hansen, forsker Jens Mortansson Jelstrup Nolsøe og stipendiat Simen Gjelseh Antonsen for en fin oppgave og god hjelp underveis.

Takk til stipendiat Ida Aarum og forsker Harrison Christopher Gallantree-Smith for god hjelp faglig og sosialt. Takk til studentene på laboratoriet og studentene i "kjemi-gangen" for et fint år.

Takk til Professor Dag Ekeberg for HRMS-analyser og Anne Gravdahl for bestilling av varer.

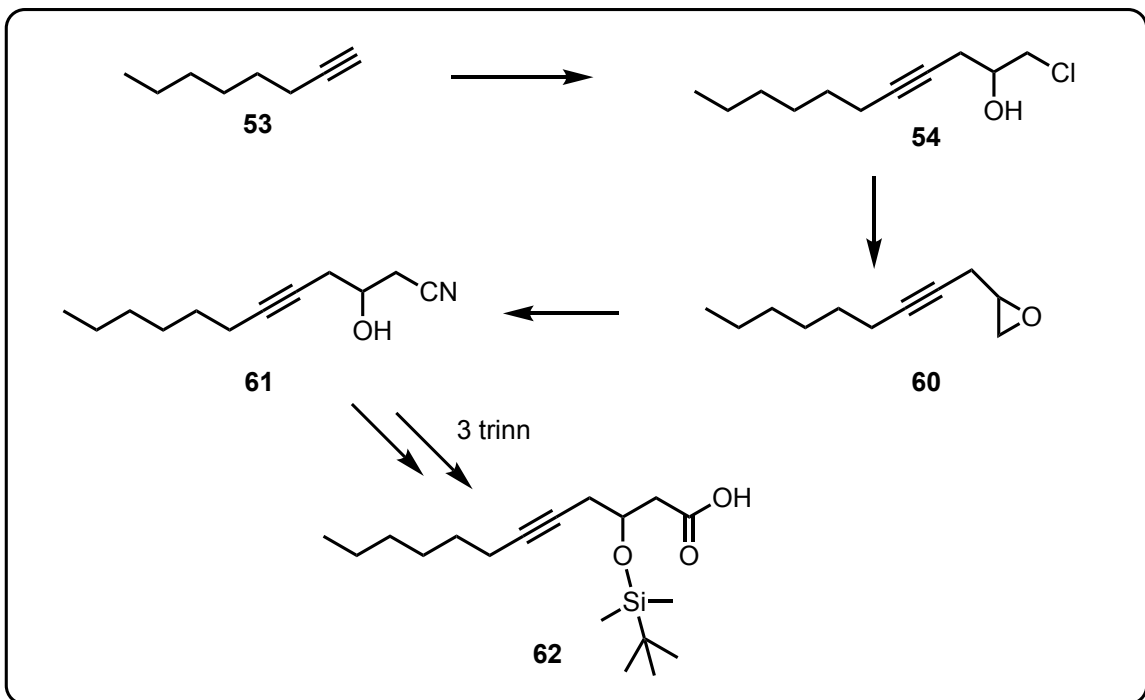
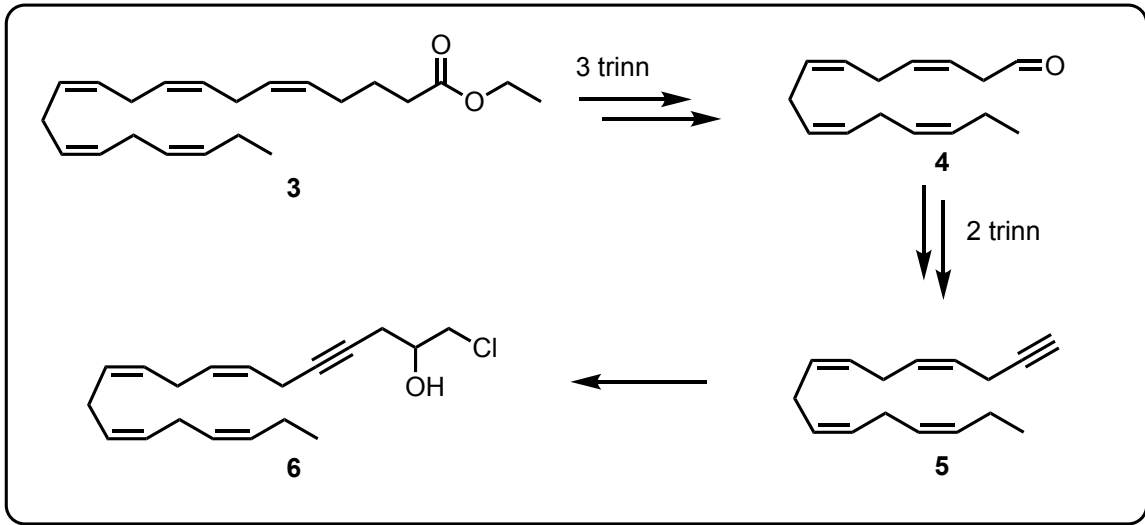
Takk til Pronova Biopharma AS for utgangsmaterialet som er benyttet i denne oppgaven.

Til slutt vil jeg takke familie, kjæreste og venner for støtten jeg har fått gjennom hele utdannelsen.

Ås, Mai 2017

Anders Haukebø

Grafisk sammendrag



Sammendrag

Målet for oppgaven var å utvikle en syntese for naturproduktet (*R,5Z,8Z,11Z,14Z,17Z*)-3-hydroksieikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre (**1**). Dette hydrokarbonet har blitt isolert fra gjæren *Dipodascopsis uninucleata*.

Syntesen av målmolekylet **1** er basert på det kommersielt tilgjengelige etyl- (*5Z,8Z,11Z,14Z,17Z*)-eikosa-5,8,11,14,17-pentaenat (**3**) som startmateriale.

Fra startmaterialet **3** ble aldehyd **4** syntetisert. Det ble etterfulgt av en Corey-Fuchs-reaksjon som ga alkyn **5**. En Yamaguchi-Hirao-alkylering ga ønsket racemisk blanding av klorhydrin **6** med et utbytte på 55%. Gjenvinning av alkynet **5** ble oppnådd med et utbytte på 81%.

Et modellsystem ble opprettet, basert på 1-oktyn (**53**) for å syntetisere målmolekylet **1**. Racemisk blanding av klorhydrin **54** ble syntetisert, etterfulgt av flere funksjonellegruppekonverterings-reaksjoner (FGI) som tilslutt førte til TMS-beskyttet syre **62**.

Videre undersøkelse vil bli å fullføre modellsystemet i to trinn, før det forsøkes ut på EPA-systemet for å oppnå målmolekylet **1**.

Abstract

The goal was to synthesise the natural product (*R,5Z,8Z,11Z,14Z,17Z*)-3-hydroxyicosa-5,8,11,14,17-pentaenoic acid (**1**). This hydrocarbon has been isolated from the yeast *Dipodascopsis uninucleata*.

The synthesis of the target molecule **1** is based on the commercially available ethyl (*5Z,8Z,11Z,14Z,17Z*)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoate (**3**) as starting material.

From the starting material **3** the aldehyde **4** was synthesised. Followed by a Corey-Fuchs reaction that gave the alkyne **5**. A Yamaguchi-Hirao alkylation gave the wanted racemic chlorohydrin **6** with a yield of 55%, and with recovery of the alkyne, the yield was 81%.

A model system was established, based on 1-oktyne (**53**) to synthesis the target molecule **1**. The racemic chlorohydrin **54** was synthesised, followed by some functional group interconversion (FGI) reactions witch eventually led to the TMS-protected acid **62**.

Further examination will be to finish the model system in two steps, before the protocol will be carried out on the EPA-system to achieve the target molecule **1**.

Forkortelser

-EE	Etylester
AA	Arakidonsyre, (5Z,8Z,11Z,14Z)-icosa-5,8,11,14-tetraensyre
COX	Cyklooksygenase
CYP	Cytokrom P450
d	Dublett
DAMP	Dimetyl-diazomethylfosfonat
DCM	Diklormetan
DHA	(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaensyre
DIBAL-H	Diisobutylaluminium hydrid
EPA	(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre
Et ₂ O	Dietyleter
EtOAc	Etylacetat
EtOH	Etanol
FBW	Fritsch-Buttenberg-Wiechell
FGI	Functional group interconversion
GPCR	G protein-coupled receptors
HEPE	Hydroksieikosapentaen
HETE	Hydroksieikosatetraen
IL	interleukin
LDA	Litium diisopropylamid
LOX	Lipooksygenase
m	Multipllett
MeOH	Metanol
n-BuLi	n-Butyllithium
PUFA	Flerumettet fettsyre (Polyunsaturated Fatty Acid)
q	Kvartett
t	Tripllett
tbaF	Tetra-n-butylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl ether
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Tynnsljikt-kromatografi (Thin layer chromatography)

Generelle bemerkninger

ChemBioDraw 16.0 er benyttet for å tegne, navngi molekylene, og strukturene representerer ikke romlig orientering dersom ikke annet er oppgitt.

Innhold

Forord.....	I
Grafisk sammendrag	II
Sammendrag	III
Abstract.....	IV
Forkortelser	V
Generelle bemerkninger.....	VI
1 Innledning.....	1
1.1 Mål og bakgrunn for oppgave.....	1
1.2 Naturprodukter.....	3
1.3 Eikosanoider	4
1.4 Kjemisk bakgrunn.....	7
1.4.1 Jodlaktonisering	7
1.4.2 Dannelse av alkyn fra karbonyl-gruppen.....	9
1.4.3 Yamaguchi-Hirao-alkylering	14
2 Resultater og diskusjon	15
2.1 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (4)	15
2.2 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-2,6,9,12-tetraenal (48)	16
2.3 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (5) og (3E,7Z,10Z,13Z)-1,1-dibromoheksadeka-1,3,7,10,13-pentaen (51)	17
2.4 Syntese av (7Z,10Z,13Z,16Z)-1-kloronondeka-7,10,13,16-tetraen-4-yn-2-ol (6)	19
2.5 Syntese av 3-((<i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)dodeka-5-ynnitril (58)	20
2.6 Syntese av 3-((<i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)dodeka-5-yn syre (62)	20
3 Konklusjon og videre arbeid.....	22
4 Eksperimentelt	23
4.1 Generelt.....	23
4.2 Syntese av 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodpentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)tetrahydro-2H- pyran-2-on (20)	24
4.3 Syntese av (8Z,11Z,14Z,17Z)-5,6-dihydroksyeikosa-8,11,14,17-tetraensyre (45) ...	26
4.4 Syntese av metyl 4-(3-((2Z,5Z,8Z,11Z)-tetradeka-2,5,8,11-tetraen-1-yl)okiran-2- yl)butanat (46).....	28
4.5 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-1,1-dimetoksyntadepentadeka-3,6,9,12-tetraen (47)	30
4.6 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (4)	32
4.7 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-2,6,9,12-tetraenal (48)	34
4.8 Syntese av (3E,7Z,10Z,13Z)-1,1-dibromoheksadeka-1,3,7,10,13-pentaen (50)	36

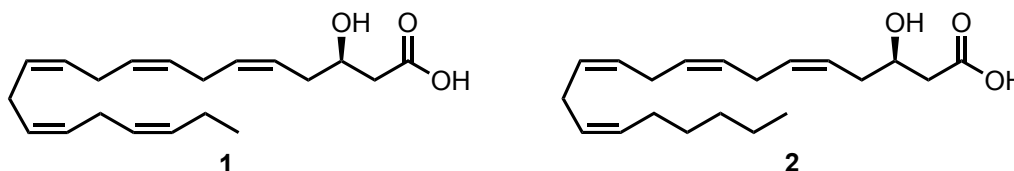
4.9	Syntese av (3 <i>E</i> ,7 <i>Z</i> ,10 <i>Z</i> ,13 <i>Z</i>)-heksadeka-3,7,10,13-tetraen-1-yn (51).....	38
4.10	Syntese av (4 <i>Z</i> ,7 <i>Z</i> ,10 <i>Z</i> ,13 <i>Z</i>)-1,1-dibromoheksadeka-1,4,7,10,13-pentaen (49)	40
4.11	Syntese av (4 <i>Z</i> ,7 <i>Z</i> ,10 <i>Z</i> ,13 <i>Z</i>)-heksadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (5).....	42
4.12	Syntese av (7 <i>Z</i> ,10 <i>Z</i> ,13 <i>Z</i> ,16 <i>Z</i>)-1-klorononadeka-7,10,13,16-tetraen-4-yn-2-ol (6)...44	
4.13	Forsøk på syntese av <i>tert</i> -butyl(((7 <i>Z</i> ,10 <i>Z</i> ,13 <i>Z</i> ,16 <i>Z</i>)-1-klorononadeka-7,10,13,16-tetraen-4-yn-2-yl)oksy)dimetylsilan (67).....	46
4.14	Syntese av 1-kloroundeka-4-yn-2-ol (54).....	47
4.15	Syntese av <i>tert</i> -butyl((1-kloroundeka-4-yn-2-yl)oksy)dimetylsilan (59)	49
4.16	Syntese av 2-(non-2-yn-1-yl)oksiran (60)	51
4.17	Syntese av 3-hydroksydodeka-5-ynnitriil (61)	53
4.18	Syntese av 3-((<i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)dodeka-5-ynnitriil (58)	55
4.19	Syntese av 3-((<i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)dodeka-5-ynal (63)	57
4.20	Syntese av 3-((<i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)dodeka-5-yn syre (62)	59
4.21	Forsøk på syntese av 3-((<i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)dodeka-5-en syre (64)	61
4.22	Forsøk på syntese av 3-hydroksydodeka-5-yn syre (65)	62
5	Referanser	63
	Vedlegg.....	i
	IR spekter	i
	HR-MS spekter	iv

1 Innledning

1.1 Mål og bakgrunn for oppgave

Målet for oppgaven var å utvikle en syntese for naturproduktet 3(*R*)-HEPE, (all-*Z*)-3(*R*)-hydroksikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre (**1**).¹ Den har blitt isolert fra gjæren *Dipodascopsis uninucleata*.¹

Bioaktive 3(*R*)-hydroksi-oksilipiner, som 3(*R*)-HETE (**2**) og 3(*R*)-HEPE (**1**), vist i Figur 1.1, er funnet i noen sopparter.^{2,3} De har vist seg å være potente mikrobielle vekstfaktorer og å spille en viktig rolle for utviklingen av form og struktur for *Candida albicans*.³ 3(*R*)-HETE (**2**) er et sterkt pro-inflammatorisk signalmolekyl som er involvert i flere immunresponser.

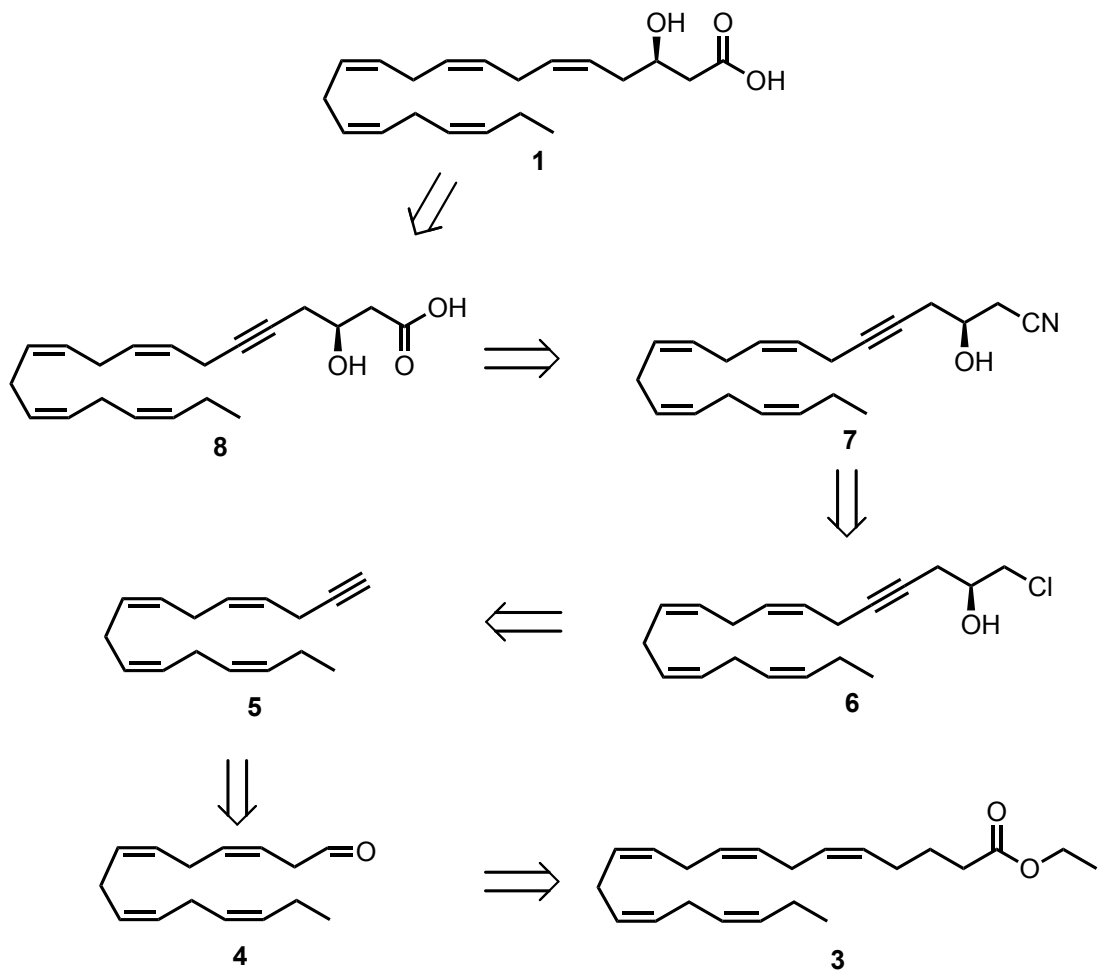


Figur 1.1 3(*R*)-HEPE (**1**) og 3(*R*)-HETE (**2**).

Groza *et al.* har tidligere syntetisert 3(*R*)-HETE (**2**) fra arakidonsyre (AA)(**13**),⁴ og det er planlagt å lage 3(*R*)-HEPE (**1**) fra EPA-EE (**3**). Det er ønskelig å teste 3(*R*)-HEPE (**1**) for biologisk aktivitet og om den fungerer tilsvarende som 3(*R*)-HETE (**2**) og aktiverer GPCR119.

Det er ikke rapportert noen syntese av **1** fra litteraturen. For å syntetisere målmolekylet **1** er en syntesestrategi viktig. Det var ønsket å syntetisere 3(*R*)-HEPE (**1**) fra EPA-EE (**3**), på tilsvarende måte som vår gruppe har gjort tidligere for tilsvarende naturstoff semi-synteser.⁵⁻⁷

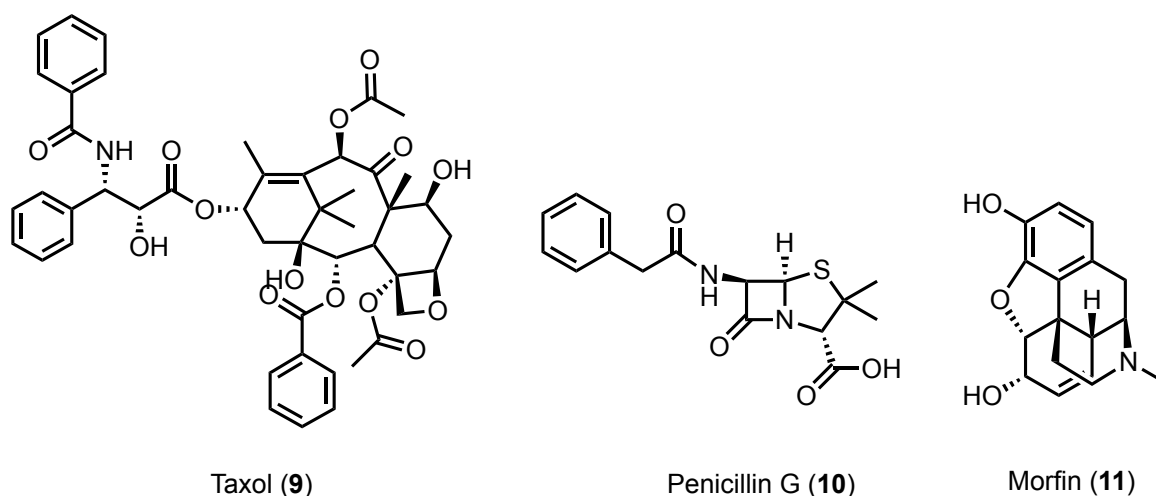
Syntesen av aldehydet **4** fra EPA-EE (**3**) er tidligere beskrevet i en publikasjon fra Stenstrøms gruppe.⁷ En påfølgende Corey-Fuchs-reaksjon forventes å gi alkynet **5** som så kan omdannes til klorhydrinet **6**. Til slutt kan denne omsettes til det tilsvarende β -hydroksynitrilet **7** og hydrolyseres til β -hydroksysyren **8**. En reduksjon av trippelbindingen til alkenet skal da kunne gi målmolekylet **1**. Hele retrosyntesen er vist i Skjema 1.1.



Skjema 1.1 Retrosyntese av målkeylet 1.

1.2 Naturprodukter

Naturprodukter er forbindelser som syntetiseres av levende organismer. Bruksområdene til naturstoffer varierer stort, hvor representative eksempler er medisiner og søtningsmidler til fargepigmenter. Tilnærmet en tredjedel av klinisk testede medisiner kommer fra naturen, hvor de kan være direkte isolert, syntetisert eller semi-syntetisert.⁸ Taxol (**9**), penicillin G (**10**) og Morfin (**11**), er noen kjente eksempler, vist i Figur 1.2.



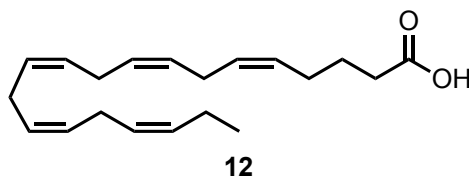
Figur 1.2 Enkelte naturprodukter som i dag brukes som medicin.

Naturstoffer deles inn i primær- og sekundærmeteralitter, hvor førstnevnte er viktig for opprettholdelse av livsnødvendige prosesser samt fysiologiske funksjoner og finnes i alle organismer. Eksempler på dette er karbohydrater, fett, proteiner og nukleinsyrer.

I motsetning til primærmeteralitter, finnes sekundærmeteralitter kun i spesifikke organismer, eller grupper av organismer. De er ofte ikke essensielle, og finnes som regel kun i små konsentrasjoner. Funksjonene og fordelene sekundærmeteralitter gir til organismer er fortsatt i mange tilfeller ukjent. Derimot finnes også enkelte eksempler hvor dette er kjent slik som giftstoffer som gir forsvar mot predatorer, fargepigmenter eller lukt som tiltrekker eller frastøter andre organismer eller hormoner som er spesifikke for organismen. Det er ofte egenskapene til disse sekundærmeteralittene som er interessante for videre utvikling i medisinsk bruk.⁸

En viktig klasse av naturstoffer er fettsyrene og deres oksygenerte derivater. En fettsyre klassifiseres ved en karboksylsyregruppe bundet til en hydrokarbonkjede. For naturlige fettsyrer varierer hydrokarbonkjeden fra 3 til 35 karbonatomer. Nesten alle fettsyrer har partall antall karboner og er uforgrenede, med kun få unntak. De deles inn i mettede og umettede fettsyrer, hvor førstnevnte består av enkeltbindinger, mens de umettede består av én eller flere dobbeltbindinger. Disse dobbeltbindingene kan være ukonjugerte eller det mer uvanlige, konjugerte. *Z*-konfigurasjon er mest forekommende i naturlige fettsyrer fordelt som 1,4-diener.⁹

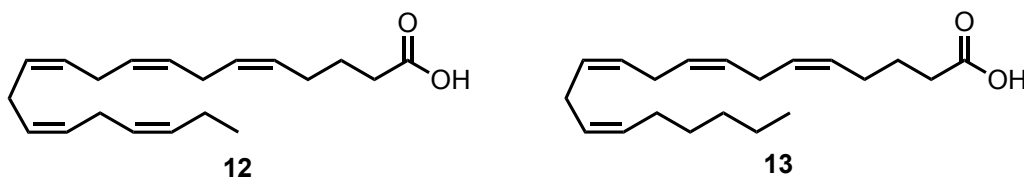
Flerumettede fettsyrer har vanligvis trivialnavn, samt en enklere form for forkortet navnsetting. Figur 1.3 viser EPA (**12**), som blir forkortet 20:5 (5c,8c,11c,14c,17c), der det første tallet forteller antall karbonatomer og det siste antall dobbeltbindinger, samt hvor de er plassert fra karboksylsyregruppen.



Figur 1.3 Eksempel på forenklet navnsetting av EPA (**12**).

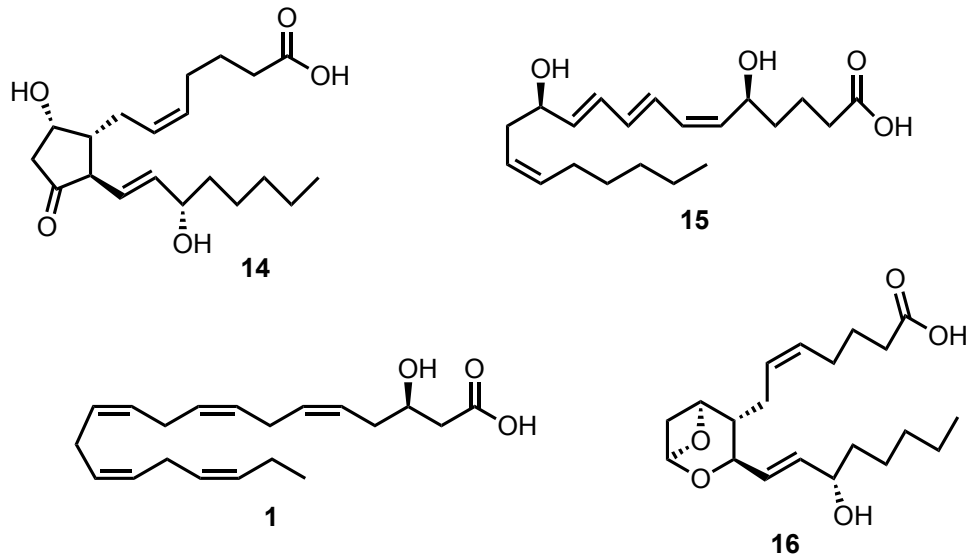
1.3 Eikosanoider

Eikosanoidene er signalmolekyler avledet fra flerumettede fettsyrer som har til felles at de består av 20 karboner, slik som fettsyrene AA (**13**) og EPA (**12**) som vist i Figur 1.4.



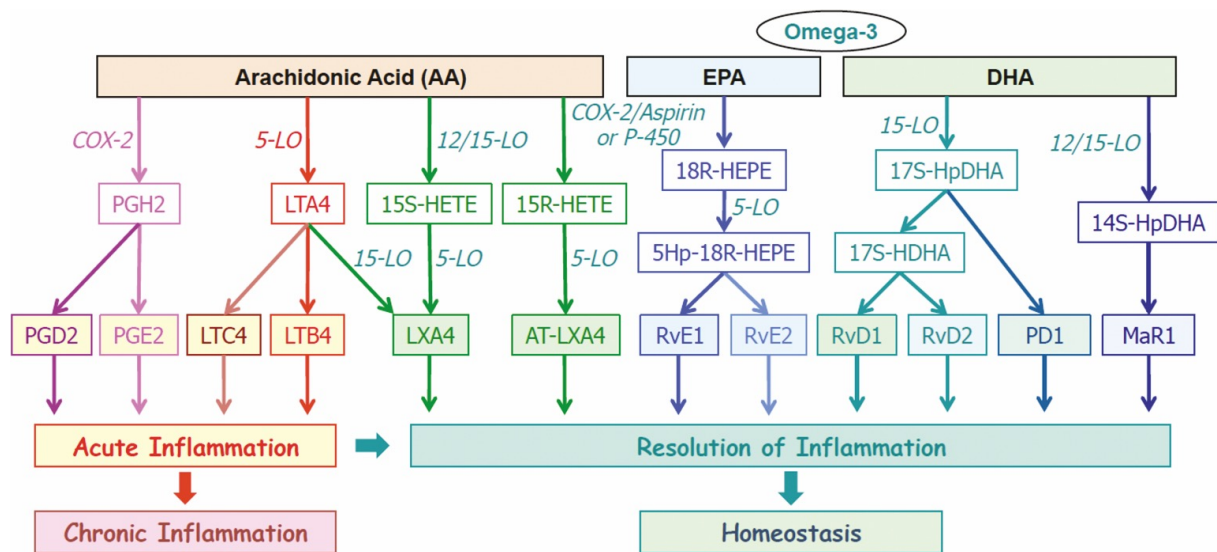
Figur 1.4 Eikosanoidene EPA (**12**) og AA (**13**).

Figur 1.5 viser ulike eikosanoider med forkortede navn. Denne konvensjonen består av en bokstav og et tall som viser antall dobbeltbindinger. Et eksempel er PGD₂ (prostaglandin D₂) (**14**), LTB₄ (leukotrien B₄) (**15**) og TXA₂ (tromboksan A₂) (**16**). De hydroksilerte derivatene blir navngitt etter hvor OH-gruppen sitter, antall karboner og antall dobbeltbindinger (3(*R*)-HEPE) (**1**).



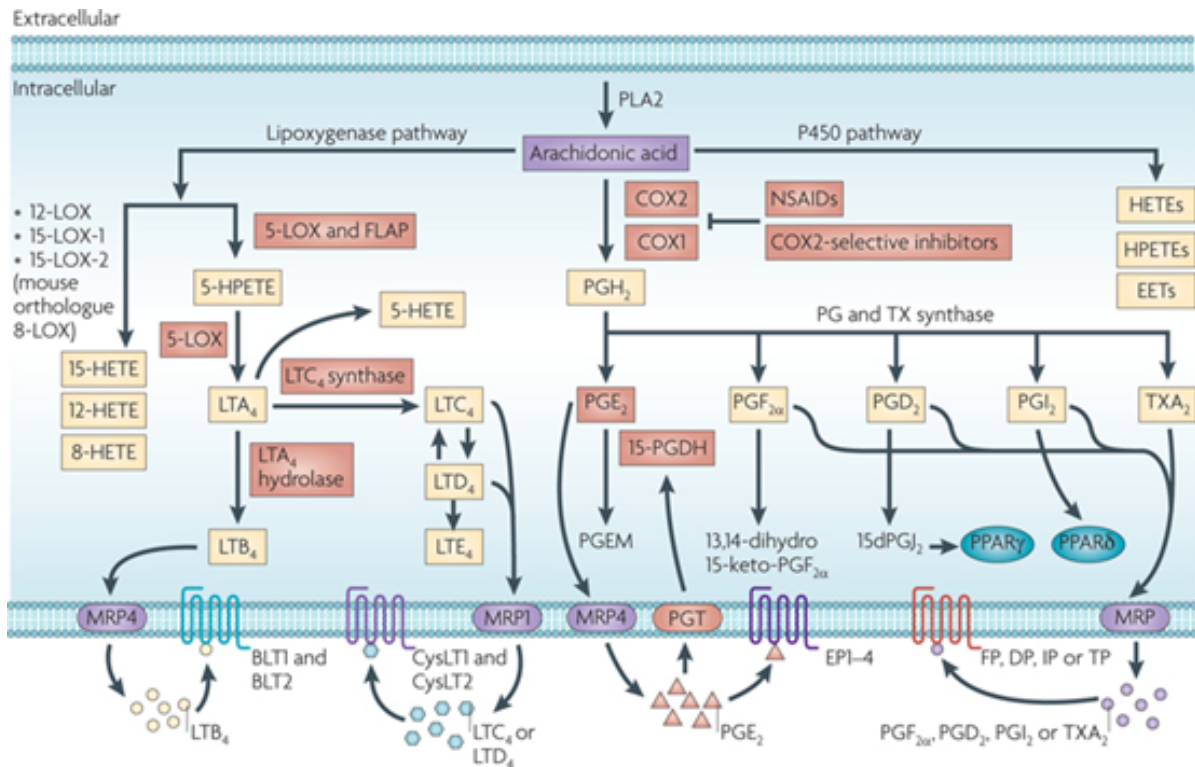
Figur 1.5 Eksempler på et PG (14), LT (15), TX (16) og 3(R)-HEPE (1).

Eikosanoider er hovedsakelig delt inn i fire grupper, prostaglandiner (inkludert prostasykliner), tromboksaner og leukotriener. Disse er viktige i forskjellige fysiologiske og patologiske systemer, som regulering av cellevekst, kontroll av blodtrykk, inflammasjon og liknende. Prostaglandinene og leukotriene har proinflammatorisk effekt, mens lipoksinene og hydroksieikosanoidene, 5-HETE, 12-HETE, 15-HETE, 20-HETE og liknende har antiinflammatorisk effekt.¹⁰ Som vist i Figur 1.6 er det kun AA (13) som kan gi opphav til både inflammasjon og proinflammasjon.



Figur 1.6 Lipid metabolitter fra AA (13), EPA (12) og DHA (19).

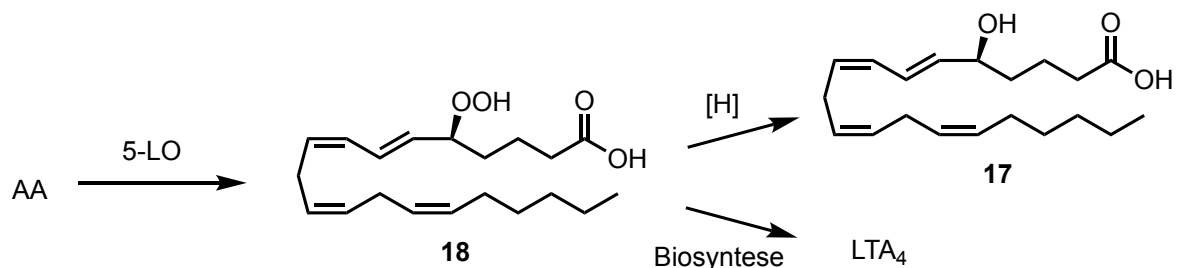
Figur 1.7 viser de tre hovedveiene for enzymatisk oksidering av PUFA-metabolitter, som er sykklooksygenase (COX), lipooksygenase (LOX) og cytokrom P450 (CYP).



Figur 1.7 Biosyntesekart av leukotriener, tromboksaner, prostaglandiner og hydroksieikosanoider. ¹¹

Enzymet syklooksigenase deltar i dannelsen av prostaglandiner og tromboksaner. COX-1 finnes i de fleste pattedyr og blir kontinuerlig syntetisert mens COX-2 blir syntetisert som en respons på inflammasjon.¹⁰ COX kan bli inhibert av medisiner som ibuprofen og aspirin, som lindrer symptomer på betennelse og smerter.¹²

Lipooksygenase deltar i dannelsen av leukotriener og flere av hydroksieikosanoidene. Sistnevnte kan dannes ved at 5-Lipooksygenase (5-LO) adderer et molekylært oksygen til karbon 5, slik at det dannes en hydroperoksidgruppe. Videre kan LTA₄ eller **17** bli dannet, som vist i Skjema 1.2. Tilsvarende gjelder for flere ulike hydroksieikosanoider.¹² Cytokrom P450 gir også dannelse av hydroksieikosanoidene, vist i Figur 1.7. Den vanligste reaksjonen som er katalysert av CYP₄₅₀ er monooksygenase, der et oksygen blir innført.¹⁰

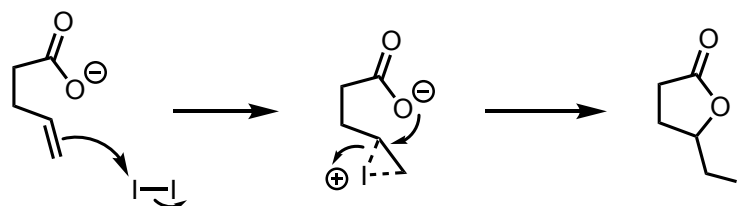


Skjema 1.2 Syntese av hydroieikosanoider.

1.4 Kjemisk bakgrunn

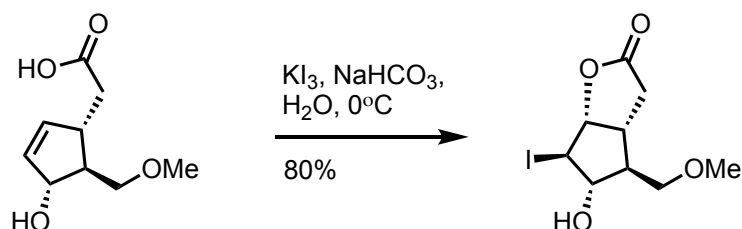
1.4.1 Jodlaktonisering

Jodlaktonisering er dannelse av laktoner fra umettede fettsyrer ved hjelp av jod. En svært forenklet reaksjon er vist i Skjema 1.3.



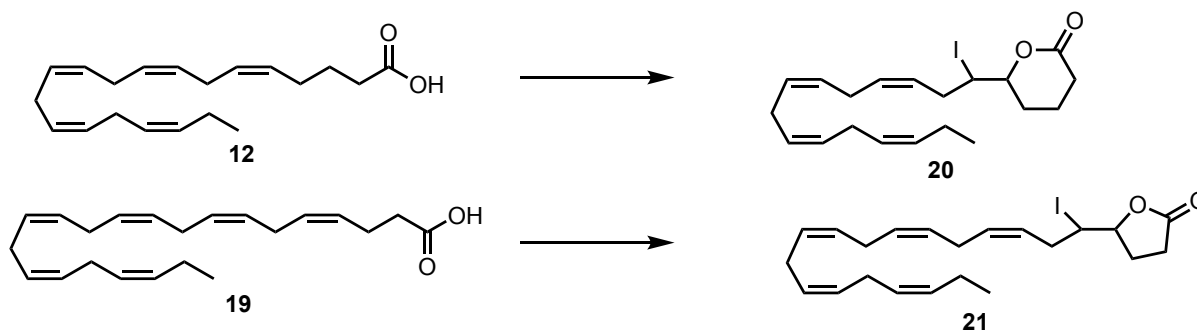
Skjema 1.3 Generell mekanisme av jodlaktonisering.

Jodlaktonisering er den mest brukte halolaktoniseringen,¹³ og er en metode som er mye benyttet for å syntetisere laktoner.¹⁴ Selve jodlaktoneringsreaksjonen ble første gang rapportert i 1904 av Bougalt. Senere har disse reaksjonene blitt benyttet mye i synteser av eikosanoider etter at Corey benyttet teknikken i syntesen av en rekke prostaglandiner vist i Skjema 1.4.¹⁵



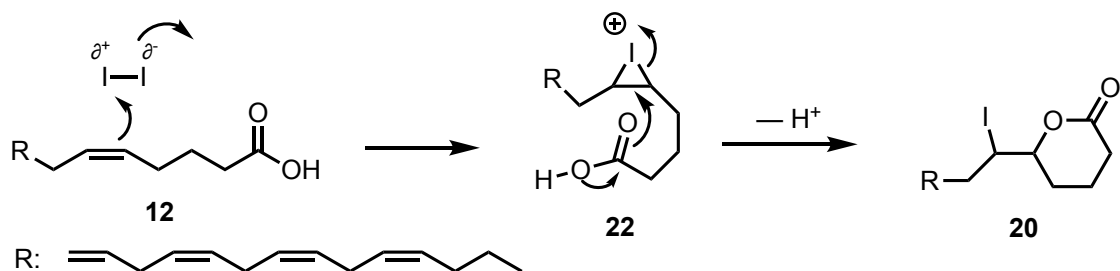
Skjema 1.4 Coreys jodlaktonisering.

Corey *et al.* viste senere at jodlaktonisering på EPA (**12**), AA (**13**) og DHA (**19**) også gir høy grad av regioselektivitet.¹⁶⁻¹⁸ Det er verdt å merke seg at EPA (med sin Δ^5 dobbeltbinding) (**12**) og DHA (med sin Δ^4 dobbeltbinding) (**19**) blir omdannet til henholdsvis 6-jod- δ -laktone (**20**) og 5-jod- γ -laktone (**21**), vist i Skjema 1.5.⁹



Skjema 1.5 Forenklet visning av Δ^4 - og Δ^5 laktonisering på hhv. EPA (**12**) og DHA (**19**).

Hovedtrinnet i mekanismen er dannelse av haloniumionet **22**, etterfulgt av en nukleofilt angrep med oksygen fra karboksylsyregruppen som gir laktonet **20** er vist i Skjema 1.6.⁹



Skjema 1.6 Jodlaktонерingsmekanisme vist for EPA (12).⁹

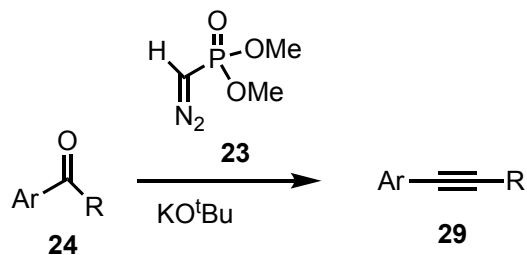
1.4.2 Dannelse av alkyner fra karbonyl-gruppen

Alkyner er mye brukt i organisk syntese, blant annet grunnet terminale alkyner som kan omgjøres til nukleofiler. Alkyner kan også syntetiseres fra aldehyder og ketoner. Eksempler på slike reaksjoner er Seyferth-Gilbert homologering, Ohira-Bestmann, Colvin-omleiring og Corey-Fuchs-reaksjon. Alle de nevnte reaksjonene er mye benyttet i syntese, og har sine klare fordeler og ulemper.¹⁹

1.4.2.1 Seyferth-Gilbert homologering

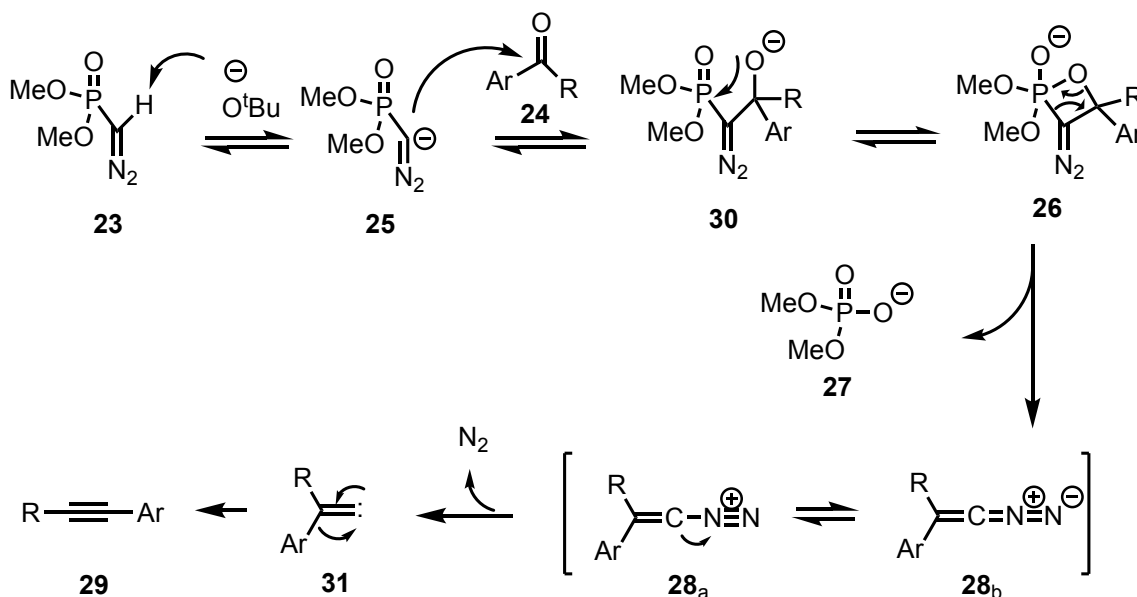
Seyferth-Gilbert homologering er dannelse av alkyner ved å reagere et aldehyd eller keton, med dimetyl-diazomethylfosfonat (DAMP) (23) i nærvær av *t*-BuOK.

Gilbert fant ut ved å bruke *t*-BuOK som base, fremfor *n*-BuLi som benyttes i Colvins metode, økte utbyttet betydelig. I tillegg var denne metoden kompatibel med en større strukturvariasjon for ketonsubstratet. Seyferth oppdaget DAMP (23), men det var Colvin som først brukte DAMP (23) til dannelse av alkyner vist i Skjema 1.7.^{20,21}



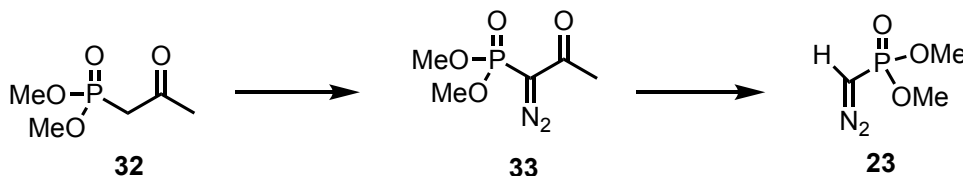
Skjema 1.7 Generell Seyferth-Gilbert homologering.

Mekanismen er antatt til å være at DAMP-anionet **25** på karbonylgruppen, som gir **26** via **30**. Etter eliminasjon av dimetylfosfat **27**, blir diazoalkenet **28** dannet. Det gjennomgår så et 1,2-skift og gir alkynet **29** som vist i Skjema 1.8.¹⁹



Skjema 1.8 Mekanisme for Seyferth-Gilbert homologering.

Ohira-Bestmann er en modifikasjon av Seyferth-Gilbert homologeringen, hvor DAMP (**23**) er lagd *in situ*, som vist i Skjema 1.9.²²

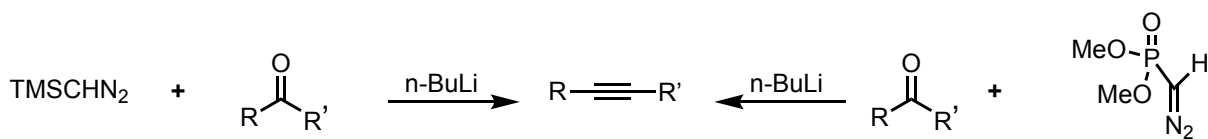


Skjema 1.9 Dannelse av DAMP (**23**) av Ohira.

Ohira beviste at DAMP (**23**) kunne dannes *in situ* ved at **33** ble behandlet med K_2CO_3 i metanol. Ved det kommersielt tilgjengelige dimetyl-2-oksopropylfosonat (**32**) kan **33** syntetiseres, slik som i Skjema 1.9.¹⁹ Med sine milde betingelser, har det blitt en av de mer populære metodene for dannelse av alkyner fra aldehyder.¹⁹

1.4.2.2 Colvin-omleiring

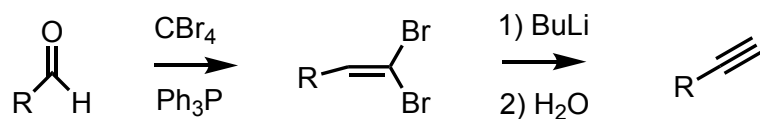
På 1970-tallet rapporterte Colvin at karbonylgrupper i reaksjon med TMS-diazometan **34** eller DAMP (**23**) etterfulgt av behandling med *n*-BuLi ga alkyner som produkt.^{23,24} Generelle eksempler på dette er vist i Skjema 1.10.



Skjema 1.10 Synteser av alkyner av Colvin.

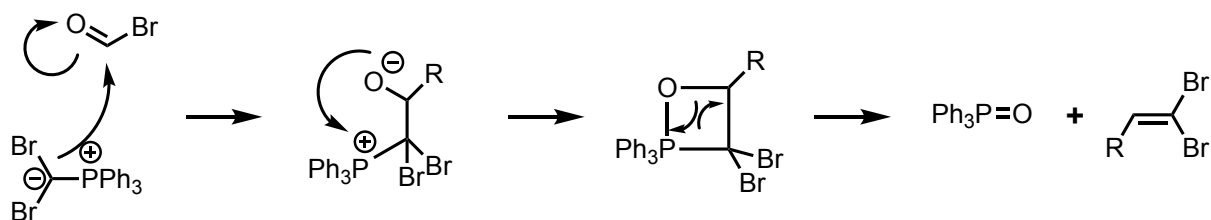
1.4.2.3 Corey-Fuchs

Corey-Fuchs-reaksjonen er en totrinns-reaksjon som omdanner et aldehyd til et alkyne, via et *gem*-alkendibromid.²⁵ Reaksjonen er vist i Skjema 1.11. Det første trinnet er basert på en Wittig-type reaksjon, kjent som Ramirez-olefinering, der et aldehyd omdannes til et 1,1-dibromalken.²⁶ Videre blir dibromidiet omdannet til et terminalt alkyne. Det siste trinnet er også kjent som Fritsch-Buttenberg-Wiechell (FBW)-omleiring. To-trinns-reaksjonen er vist i Skjema 1.11.



Skjema 1.11 Enkel framstilling av Corey-Fuchs-reaksjon, hvor et aldehyd omgjøres til et alkyne.

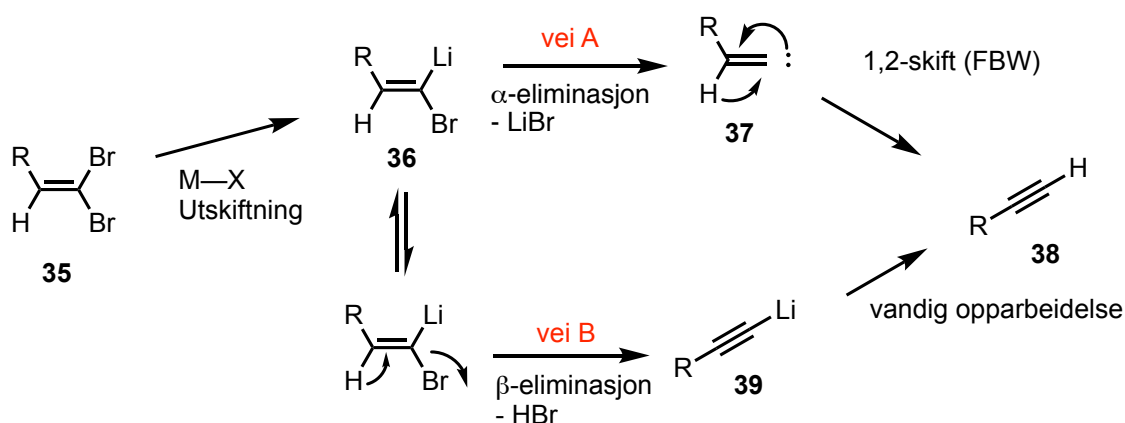
Dannelsen av dibromidiet ble oppdaget av McKelvie, Desai og Ramirez,²⁶ som har medført at reaksjonen også blir kalt Ramirez-Corey-Fuchs. PPh_3 -ylidet dannes ved en reaksjon mellom PPh_3 og CBr_4 . PPh_3 -ylidet reagerer som en nukleofil til karbonylgruppen. Det blir etterfulgt av en syklisering til en firering, vist i Skjema 1.12.²⁷



Skjema 1.12 Mekanisme for første trinn i Corey-Fuchs-reaksjonen.

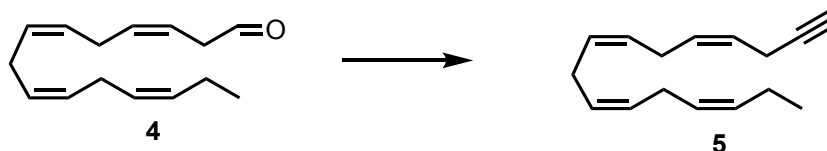
I det andre trinnet blir dibromidiet omgjort til et terminalt alkyne, også kjent som Fritsch-Buttenberg-Wiechell (FBW)-omleiring, vist i Skjema 1.11. Namboothiri *et al.* har foreslått mekanisme om konvertering av dibromidiet til alkyne vist i Skjema 1.13, hvor dibromidiet **35**

trolig har en metall-halogen utskiftning. Vei A er en α -eliminasjon fra litium-bromid alkenet **36** som resulterer i et karben **37**. Det etterfølges av 1,2-skift (FBW-omleiring) som gir alkynet **38**. Litium-bromid alkenet **37** kan også isomeriseres, og gi en β -eliminasjon av HBr. En vandig opparbeidelse av acetylid **39** resulterer i alkynet **38**.²⁸



Skjema 1.13 Foreslått mekanisme for dannelse av alkyn **38** fra dibromid **35**.²⁸

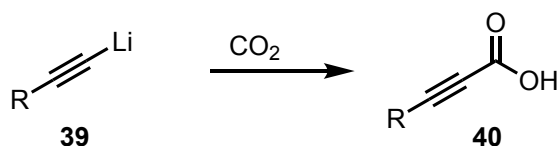
Metoden har tidligere blitt brukt på aldehyd **4** i syntesen av alkyn **5** av Skattebøl *et al.*²⁹ og tidligere studenter i Stenstrøms gruppe, som vist i Skjema 1.14.^{30,31}



Skjema 1.14 Corey-Fuchs-reaksjonen gjort på aldehyd **4**.²⁹

1.4.2.4 Sammenligning av dannelse av alkyner

Corey-Fuchs-reaksjonen har sin ulempe ved sensitive aldehyder. Dannelsen av Ph_3PO ved det første trinnet kan være vanskelig å eliminere, og bruken av sterk base i overskudd kan gi flere bireaksjoner. Fordelen er imidlertid at det kan benyttes et bredt utvalg av elektrofiler, slik som alkylhalidder, aldehyder, epoksider eller CO_2 , som vist i Skjema 1.15.¹⁹



Skjema 1.15 Eksempel på elektrofil som kan brukes med **39**.

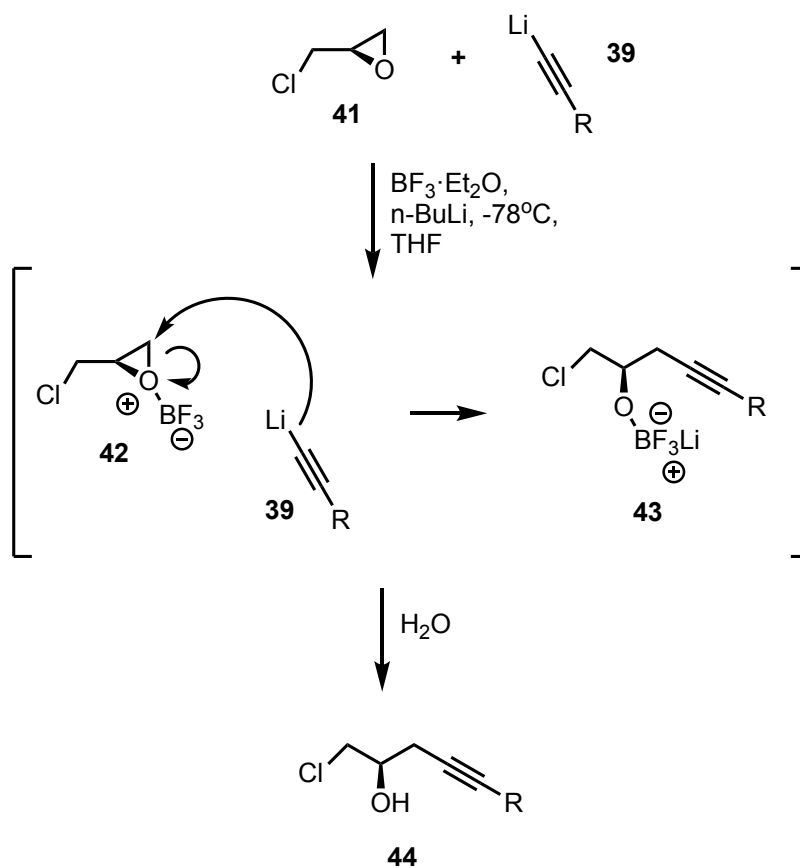
Seyferth-Gilbert homologeringen bruker sterk base, og DAMP (**23**) er ikke kommersielt tilgjengelig. Ohira-Bestmann modifikasjonen av Seyferth-Gilbert homologering har blitt en av de mer populære metodene for dannelse av alkyner fra aldehyder, grunnet sine milde betingelser. Derimot kan ikke denne metoden brukes på α,β -umettete aldehyder eller ketoner for dannelse av interne alkyner.¹⁹

Colvin-omleiringen har sin fordel ved det kommersielle TMS-diazometan **34** for homologering. Ulempene er bruk av sterk base, og kan ikke brukes med utgangsstoffer med elektrofile grupper, grunnet reagenset sitt sterke nukleofile egenskap.¹⁹

1.4.3 Yamaguchi-Hirao-alkylering

Yamaguchi og Hirao³² utviklet en metode som senere har blitt benyttet av Groza *et al.*⁴ og Magnusson *et al.*³³ Yamaguchi-Hirao-alkylering kan gi en regioselektiv åpning av epoksidet.

Lewisysyren bortriflourid har en viktig rolle i Yamaguchi-Hirao-alkyleringen, ved å aktivere epoksidet **41** og dirigere det nukleofile angrepet mot det mindre substituerte karbonet i epoksidet **41**.³⁴ Dette gjør karbonet bundet til kloridet mindre attraktivt for et nukleofilt angrep. Det er etterfulgt av ringåpning av epoksidet **42**, og gir **44** etter vandig opparbeidelse, som vist i Skjema 1.16.³³



Skjema 1.16 Mekanisme for dannelse av klorhydrin **44**.³³

2 Resultater og diskusjon

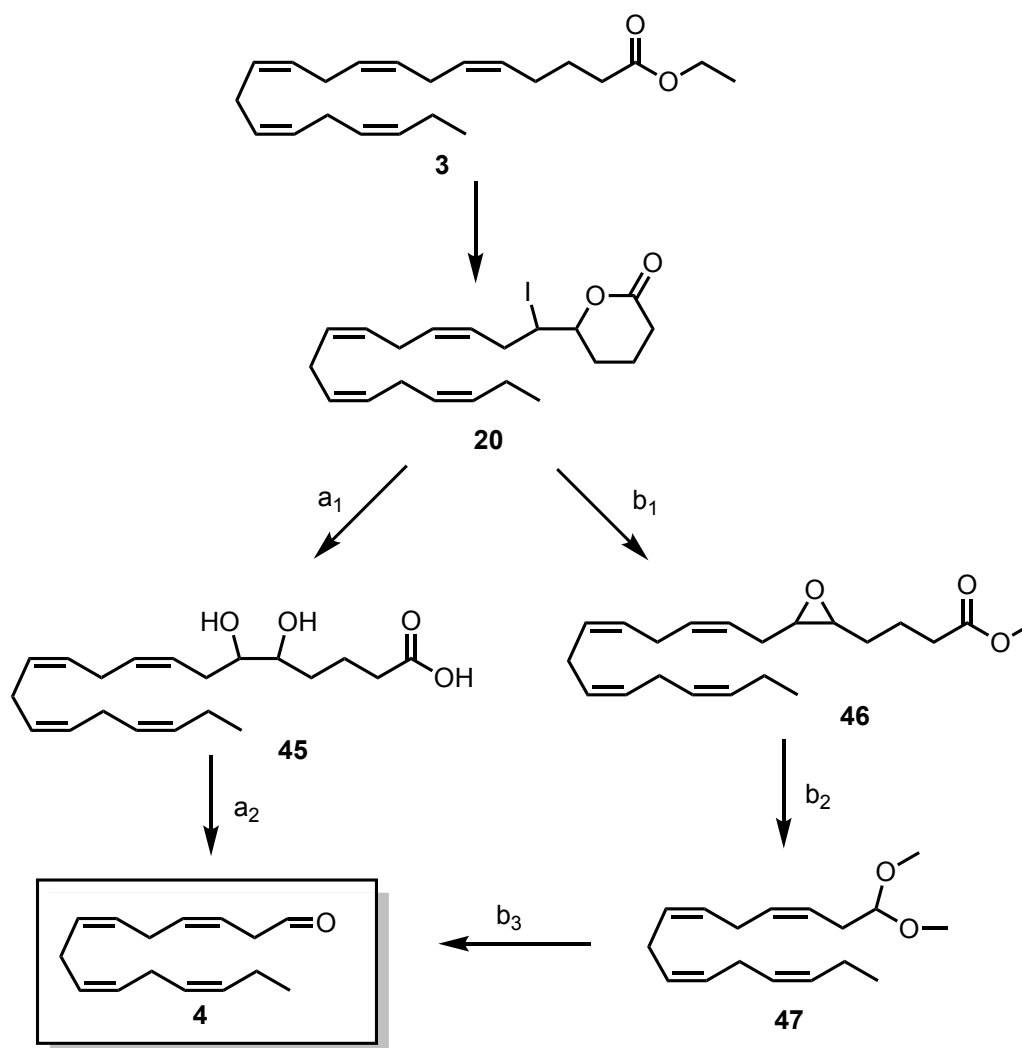
2.1 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (**4**)

EPA-EE (**3**) ble hydrolysert til den korrespondere syren før omsetting til γ -jodlaktonet **2**. Utbyttet var på 96% og spektroskopiske data stemte godt med de som tidligere er rapportert.^{6,30} Det var ikke behov for opprensning av produktet for videre syntese.

Syntesevei a, fremstilt i Skjema 2.1 viser jodlaktonet **20** ble omsatt til 1,2 diolsyren **45** ved behandling med 5% LiOH·H₂O løst i metanol og vann ved refluksring.⁶ Denne 1,2-diolsyren **45** ble oksidativt kløvet med natriumperjodat, som resulterte i dannelsen av aldehyd **4**. Totalt utbytte fra EPA-EE (**3**) var 73%.

Syntesevei b viser jodlaktonet **20** ble omsatt til epoksiesteren **46** ved behandling med K₂CO₃ løst i metanol ved romtemperatur.⁵ Denne epoksiesteren **46** ble oksidativt kløvet med perjodsyre for å gi aldehydet **4**. I tilfeller der ikke alt skulle omsettes direkte, ble metanol brukt som løsemiddel, som resulterte i dannelsen av acetalet **47**. Dette acetalet **47** ble hydrolysert til aldehydet **4** med vandig løsning av maursyre i dioksan. Totalt utbytte fra EPA-EE (**3**) var 72% hvis det arbeides via acetalet **47**.

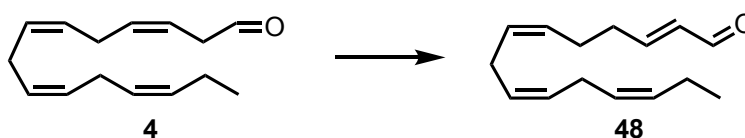
Synteseveiene a og b er tilnærmet like med tanke på totalt utbytte og renhet, henholdsvis 73% og 72%.



Skjema 2.1 Syntesevei a og b for aldehyd 4.

2.2 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-2,6,9,12-tetraenal (48)

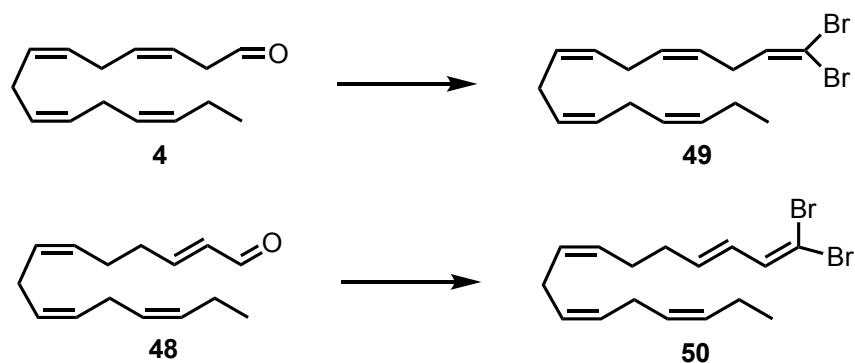
Prosedyren som ble fulgt var en generell reduksjon av aldehyder.⁵ Det konjugerte aldehydet ble laget som en del av syntesen til crucigasterin 277 (Skjema 2.2).³⁵



Skjema 2.2 Syntese av aldehyd 48 fra aldehyd 4.

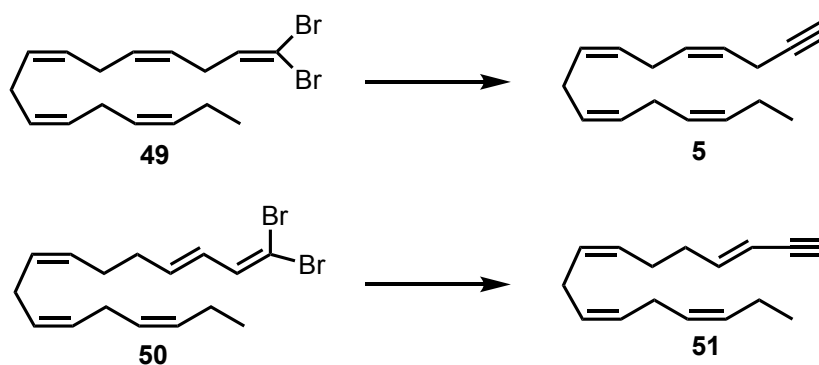
2.3 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (5) og (3E,7Z,10Z,13Z)-1,1-dibromoheksadeka-1,3,7,10,13-pentaen (51)

Det ble brukt samme prosedyre for aldehydene **4** og **48** i dette trinnet. Til en løsning av CBr_4 løst i DCM, ble Ph_3P løst i DCM tilsatt dråpevis ved 0°C . Aldehydet **4** ble tilsatt, reaksjonen ble stående over natten med røring og langsom oppvarming til romtemperatur. Det var nødvendig å filtrere råproduktet raskt gjennom en plugg med silikagel, før en kromatografikolonne ble utført for å få et rent produkt **49**. DCM ble brukt som elueringsmiddel for både pluggen og kolonnen (Skjema 2.3).



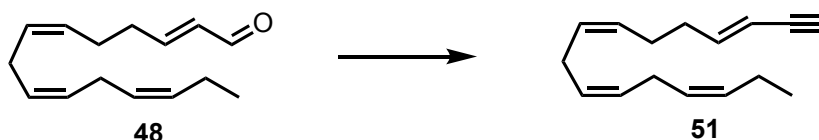
Skjema 2.3 Syntese av dibromidene **49** og **50** fra henholdvis fra aldehydene **4** og **48**.

Det siste trinnet av Corey-Fuchs reaksjonen, er omgjøring av dibromidene **49** og **50** til alkynene **5** og **51**. Samme prosedyre ble brukt for **49** og **50**. n-BuLi ble tilsatt dråpevis ved -78°C for å deprotonere dibromidet **49**, før de resterende mengde av n-BuLi ga en litium-brom utskifting. Ved tilsetning av vandig NH₄Cl ble denne hydrolysere, og alkynet **5** ble dannet (Skjema 2.4).



Skjema 2.4 Syntese av alkyn **5** fra **49** og alkyn **51** fra **50**.

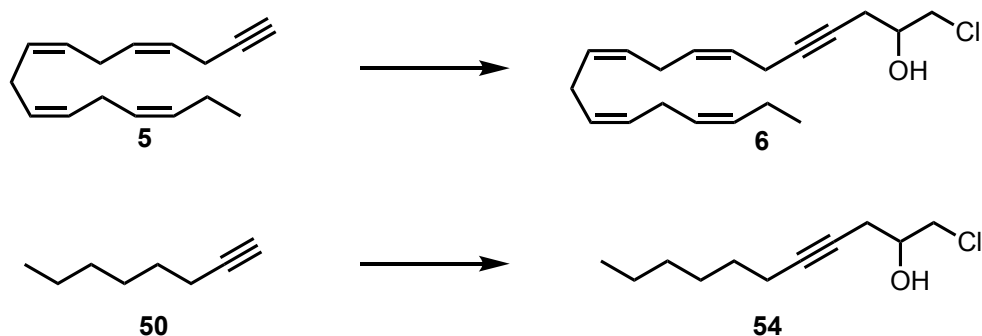
Det ble forsøkt en protokoll basert på Colvin og Hamill publikasjon på det konjugerte aldehydet **48**.²³ Det er en ett-trinns reaksjon som gir alkynet **51**, vist i Skjema 2.5. TMS-diazometan **34** ble brukt, etterfulgt av behandling med LDA som base ved -78°C. Det ga et utbytte rundt 64%, men grunnet en vanskeligere opprensning, ble Corey-Fuchs-reaksjonen valgt.



Skjema 2.5 Syntese av alkyn **51** fra aldehyd **48**.

2.4 Syntese av (7Z,10Z,13Z,16Z)-1-kloronondeka-7,10,13,16-tetraen-4-yn-2-ol (**6**)

Flere forsøk ble utført for å reagerer anionet av alkyn **5** til (\pm)-epiklorhydrin (**52**) uten suksess. Etter en lengere periode med prøving og feiling, ble det derfor bestemt å benytte et kommersielt tilgjengelig modellsystem fremfor alkynet **5** (Skjema 2.6).



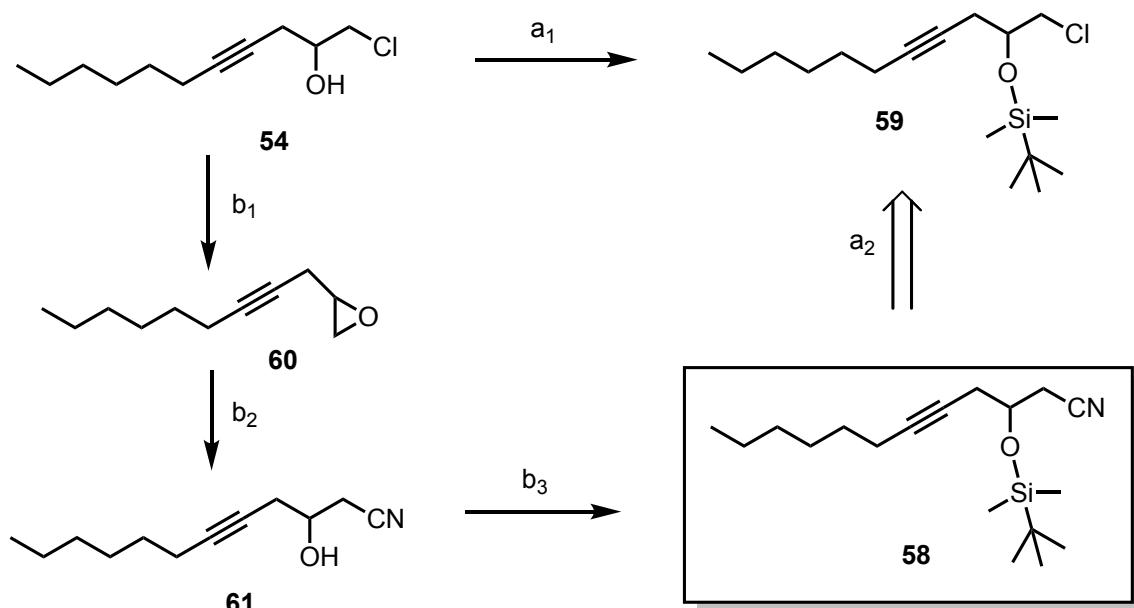
Skjema 2.6 Syntese av **6** fra **5** og **54** fra **53**.

Metode a ble først forsøkt, med bruk av MeMgCl, men grunnet lavt utbytte på 15% ble det endret til metode b, som bruker n-BuLi for deprotonering. Metode b ble brukt videre i alle forsøk ved dette trinnet.

Groza *et al.*⁴ brukte etynyltrimetylsilan **55** og *R*-(-)-epiklorhydrin (**56**) som ga (*R*)-1-klorpent-4-yn-2-ol (**57**) med et utbytte på 74%. Metoden fungerte bra på modellsystemet, mens det på selve alkynet **5** kun ga et utbytte på 23%. Dette utbytte ble forbedret til 55% ved å øke reaksjonstidene, i henhold til en prosedyre av Magnusson *et al.*³³ Løsningen var en blanding av produktet og utgangsstoffet. Ved gjenvinning av startmateriale ble utbyttet på 81%, som videre ble rensset på kromatografikolonne for å gi ønsket produkt **54**.

2.5 Syntese av 3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)dodeka-5-ynnitrid (**58**)

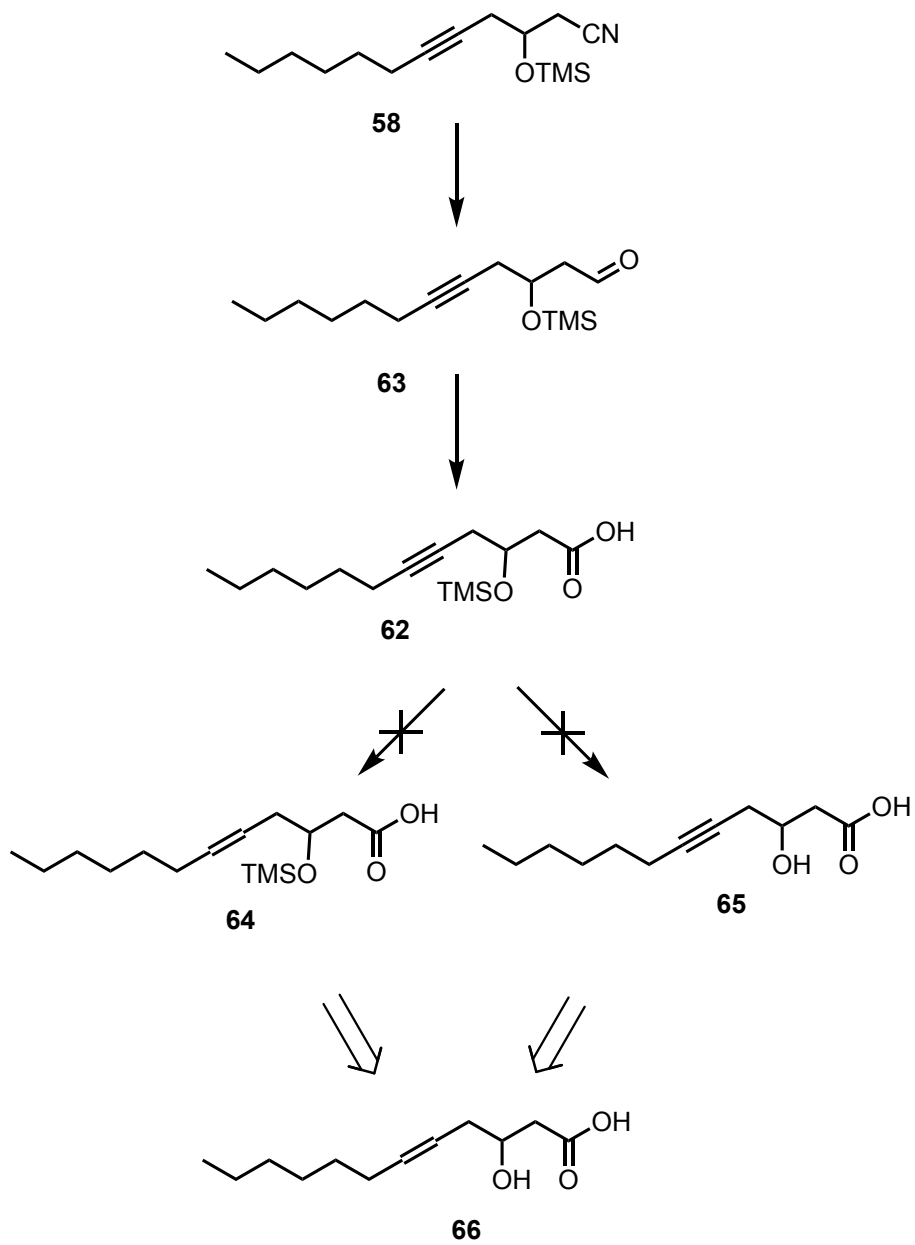
For å lage den beskyttede nitrilhydrinen **58**, ble først klorhydrin **54** beskyttet med TBS. Grunnet et lavt utbytte på 20% av mellomproduktet **59**, ble klorhydrin **54** omgjort til epoksidet **60** etterfulgt av åpning med KCN. Dette resulterte i β -hydroksynitrid **61** som deretter ble beskyttet med TBS som ga det beskyttede nitrilhydrinet **58** (Skjema 2.7).



Skjema 2.7 Syntese av **58**.

2.6 Syntese av 3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)dodeka-5-yn syre (**62**)

Det beskyttede nitrilhydrinet **58** ble videre redusert og hydrolysert til de beskyttede aldehydet **63**, før det ble oksidert til den korrespondere karboksylsyren **62**, vist i Skjema 2.8. De siste to trinnene var avbeskyttelse av TMS og reduksjon av trippelbinding til dobbeltbinding. De ble begge forsøkt, men uten hell, for å oppnå sluttmolekylet i modellsystemet. Spekteret fra råoljen viste en bred topp ved 5-6 ppm, som tilsvarer vellykket dannelse av alkenet **64**. Derimot ble oppløsningen dårlig, grunnet rester av nikkell i prøven. Etter opprensning med Celitt og kromatografikolonne ble alkenet **64** borte, og kun utgangsstoffet **62** var igjen. Avbeskyttelse av TMS ble fulgt med TLC, men ønsket produkt ble ikke dannet.



Skjema 2.8 Syntese av 62.

3 Konklusjon og videre arbeid

Målmolekylet av modellsystemet **66** ble ikke syntetisert i denne oppgaven. Det skyldes at verken reduksjonen av trippelbindingen på **62** eller avbeskyttelse av TMS-gruppen på **62** ga ønsket resultat. Dette kan være grunnet liten tid med øvelse av teknikk og metode for reaksjonene.

Forslag til videre arbeid er å fullføre modellens to siste trinn, før det blir forsøkt ut på alkynet **5** i EPA-systemet. Reaksjonen utført på modellen og EPA-systemet har kun én observert forskjell, reaksjonstiden. Hvis reaksjonstidifferansen er den eneste forskjellen er det godt, men det er kjent at lange hydrokarbonkjeder oppfører seg litt annerledes enn korte, som modell-systemet.

4 Eksperimentelt

4.1 Generelt

De fleste reaksjonene ble utført under nitrogenatmosfære. Reaksjonskolber med EPA-derivater ble pakket inn i aluminiumsfolie til enhver tid for å beskytte forbindelse mot lys. Ved lengre oppbevaring av stoffet ble kolbene fylt med nitrogenatmosfære, pakket med parafilm og lagret i fryser.

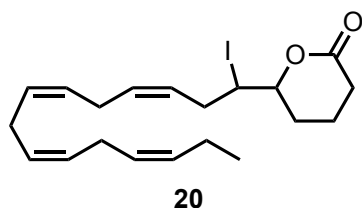
EPA-EE ble gitt i gave fra Pronova Biopharma, Sandefjord, Norge. Alle andre reagenser ble brukt som innkjøpt.

Tynnsjiktskromatografi ble utført på plater av typen Merck TLC Silica gel 60 F254, og kaliumpermanganatløsning ble benyttet til fremkalling. Ved opprensning ble Silica gel 60 (0,040-0,063 mm) fra Merck benyttet til kolonnekromatografi.

NMR-spektre ble tatt opp på et Bruker Ascend 400-instrument ved 25 °C, 400 MHz for ^1H NMR og 100 MHz for ^{13}C NMR. Deuterert kloroform, CDCl_3 , ble benyttet som løsemiddel for alle prøver.

IR-prøver ble utført på Agilent Technologies, 5500 Series FTIR. ATR med diamantcelle.

4.2 Syntese av 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodpentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (**20**)



$C_{20}H_{29}O_2I$

Mm: 428.12 g/mol

Utbytte: 89%

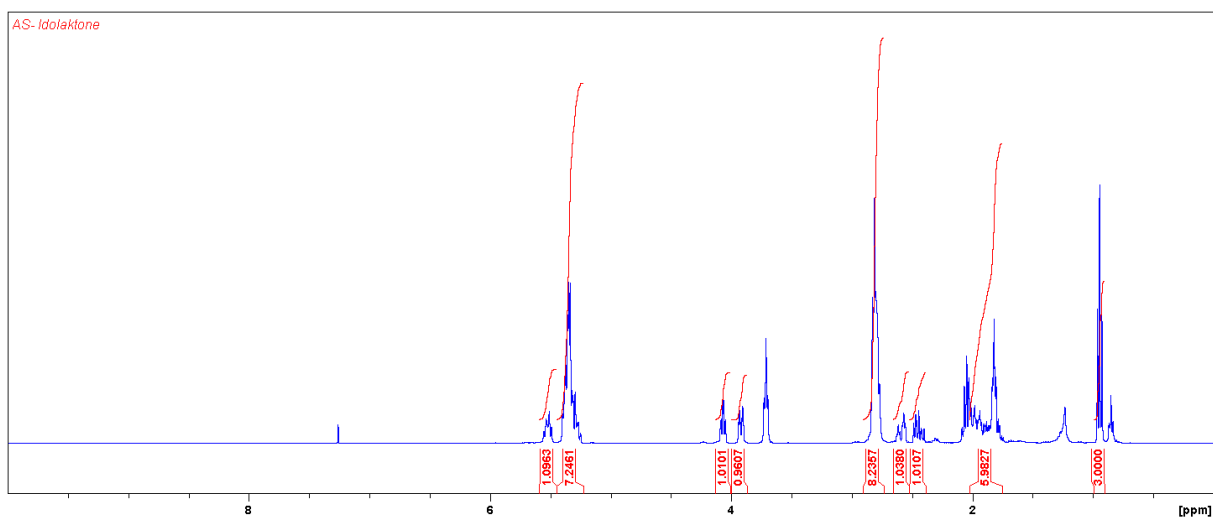
Fremgangsmåte:

En løsning av EPA-EE (**3**) (10 g, 30 mmol) og $LiOH \cdot H_2O$ (6.3 g, 150 mmol) ble løst i EtOH/ H_2O (1:1) (60 mL), ble satt til å reagere. H_2O (90 mL) ble tilsatt før blandingen ble nedkjølt på isbad, og kjølig 57% HI (20 mL) ble tilsatt løsningen. Dette ble etterfulgt av tilsetning av mettet $KHCO_3$ til pH 8-9. I_2 (22.8 g, 90 mmol) ble løst i THF (70 mL), og ble tilsatt dråpevis ved hjelp av dryppetrakt. Løsningen ble satt til å reagere i 48 t ved 0-4°C. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av mettet løsning av $Na_2S_2O_3$ (100 mL). NaCl ble tilsatt til metning, og vannfasen ble ekstrahert med heksan (50 mL x 3). Det samlede ekstraktet ble vasket med saltlake (50 mL x 3), før det ble tørket ($NaSO_4$) og dampet inn for å gi en gul olje av jodlaktonet **20** (11.6 g; 89 %).

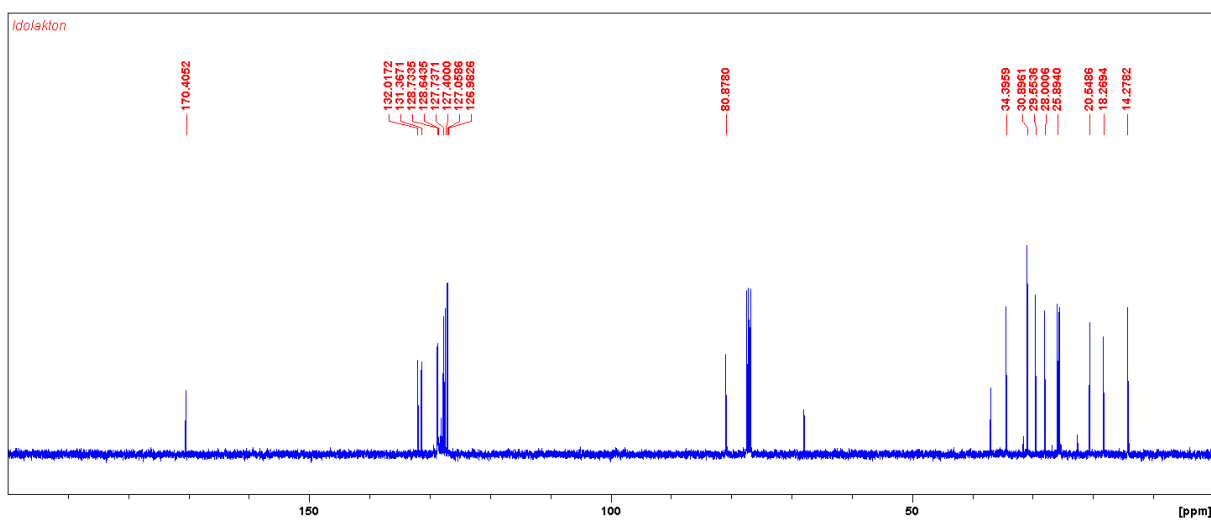
Data:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.93 (m, 6H), 2.44 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.81 (m, 8H), 3.91 (dt, $J=2.81$ og 10.76 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 5.33 (m, 7H), 5.52 (m, 1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.3 (CH_3), 18.2 (CH_2), 20.5 (CH_2), 25.8 (CH_2), 28.0 (CH_2), 29.5 (CH_2), 30.9 (CH_2), 34.4 (CH), 80.9 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 131.3 (CH), 132.0 (CH), 170.4 (C=O).

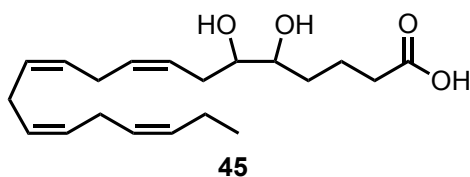


Spekter 4.1 ^1H -NMR av jodlakton **20**.



Spekter 4.2 ^{13}C -NMR av jodlakton **20**.

4.3 Syntese av (8Z,11Z,14Z,17Z)-5,6-dihydroksyeikosa-8,11,14,17-tetraensyre (**45**)



$C_{20}H_{32}O_4$

Mm: 336.23 g/mol

Utbytte: 93%

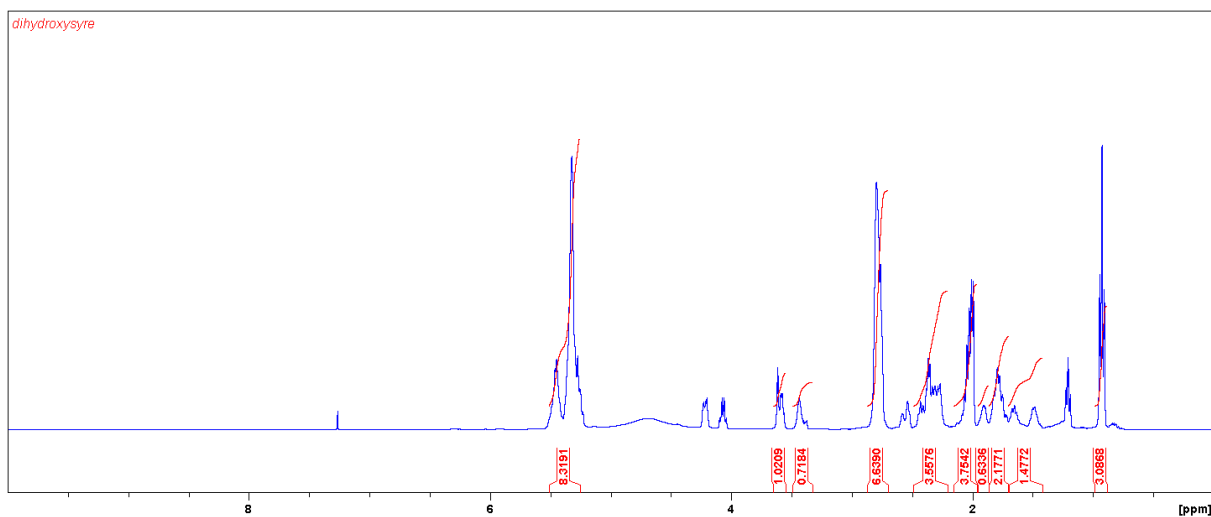
Fremgangsmåte:

En løsning av jodlaktone **20** (12.9 g) og 5% LiOHxH₂O (6.0 g) ble løst i MeOH-H₂O (19:1) (120 mL), og refluxet i 5t 40min. H₂O (120 mL) ble tilsatt og løsningen ble satt på isbad, før den ble surgjort med HCl til pH 4. Fast NaCl ble tilsatt til metning og produktet ble ekstrahert med EtOAc (50 mL x 3). Den samlede organiske fasen ble vasket med saltlake (50 mL), tørket (Na₂SO₄) og dampet inn for å gi dihydroksysyre **45** (9.41 g; 93%).

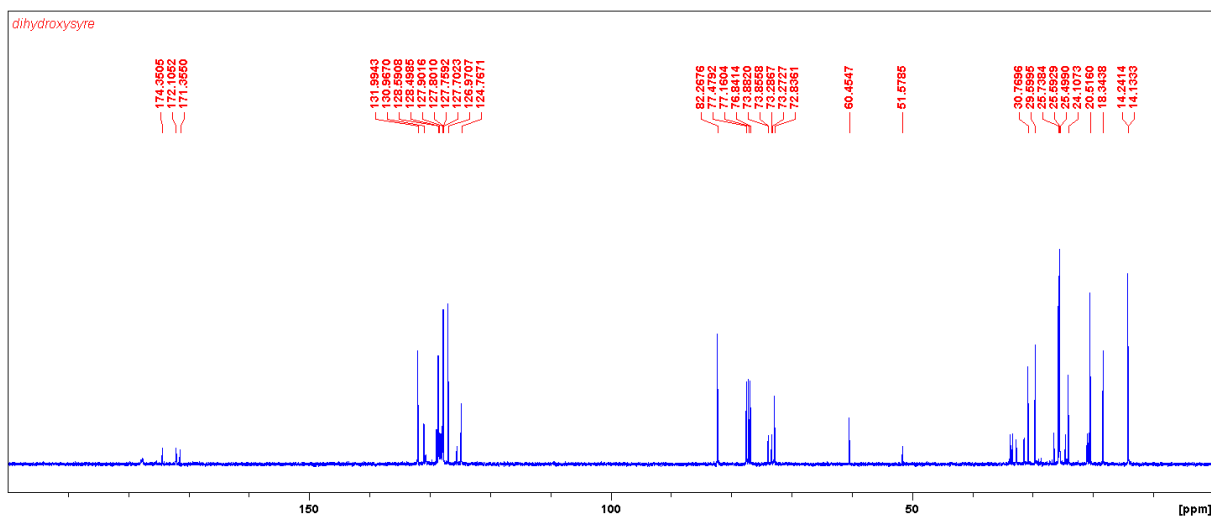
Data:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, *J*= 7.6 Hz, 3H), 1.50-2.00 (m, 5H), 2.00-2.47 (m, 8H), 2.78 (m, 6H), 3.41 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 5.36 (m, 8H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (CH₃), 18.3 (CH₂), 20.5 (CH₂), 24.1 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 30.7 (CH₂), 72.8 (CH), 82.2 (CH), 124.7 (CH), 126.9 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 172.1 (C=O).

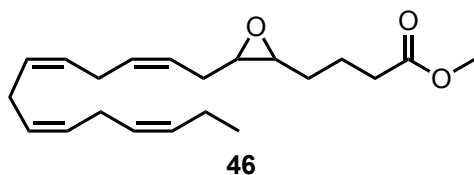


Spekter 4.3 ^1H -NMR av 1.2-diol 45.



Spekter 4.4 ^{13}C -NMR av 1.2-diol 45.

4.4 Syntese av metyl 4-(3-((2Z,5Z,8Z,11Z)-tetradeka-2,5,8,11-tetraen-1-yl)okiran-2-yl)butanat (**46**)



$C_{20}H_{30}O_3$

Mm: 318.22 g/mol

Utbytte: 89%

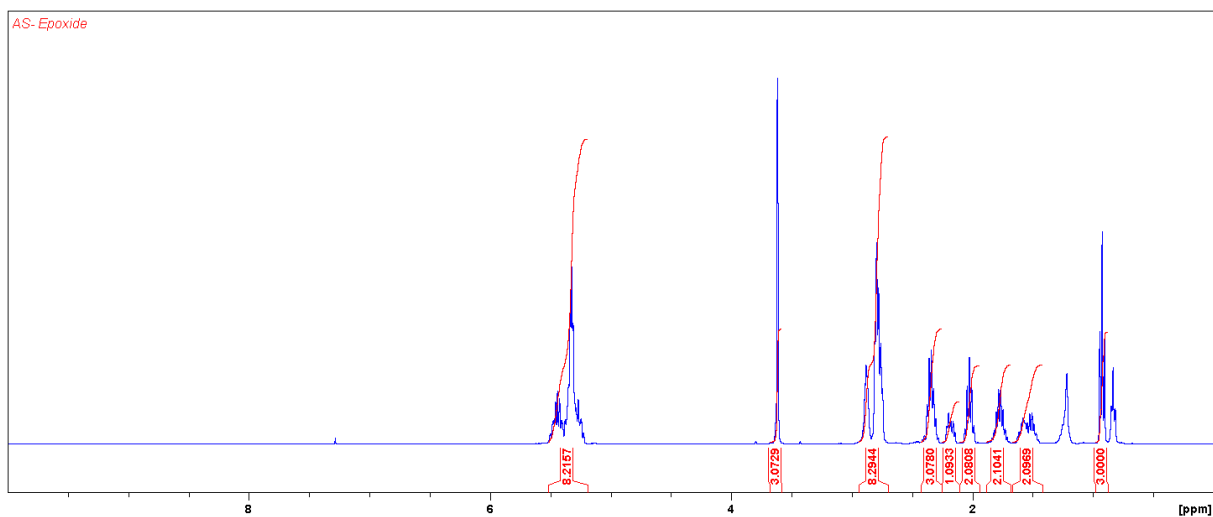
Fremgangsmåte:

K_2CO_3 (12.0 g, 0.09 mol) ble tilsatt til en løsning av jodlakton **20** (25.0 g, 0.06 mol) og metanol (300 mL). Løsningen ble satt til å reagere i 3 t ved romtemperatur, før vannfasen ble ekstrahert med heksan. Det samlede ekstraktet ble vasket med saltlake, før det ble tørket ($MgSO_4$) og dampet inn for å gi epoksid **46** (17.2 g; 89%).

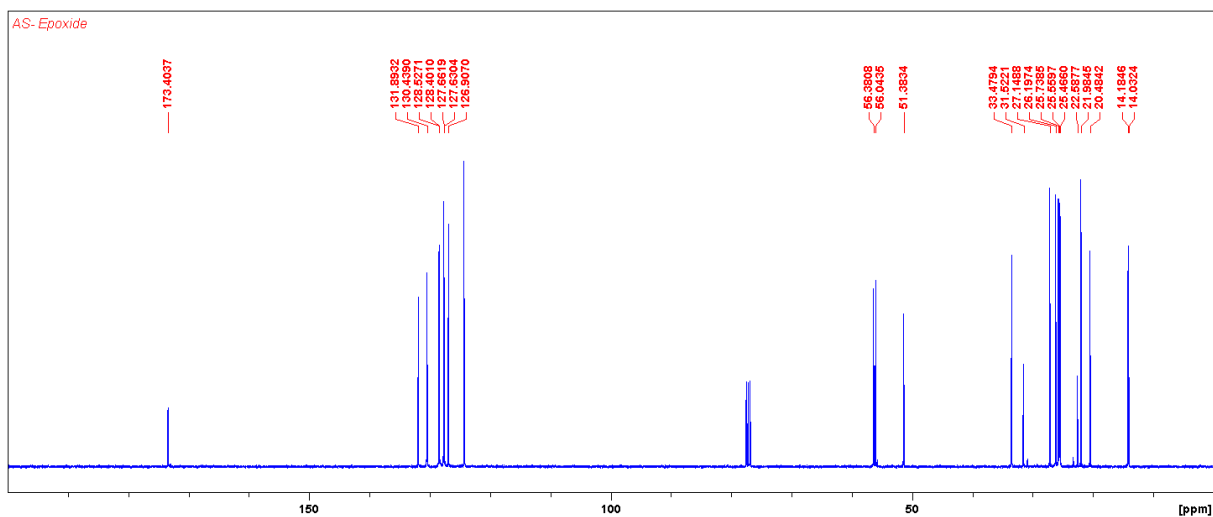
Data:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.34 (m, 3H), 2.73-2.91 (m, 8H), 3.61 (s, 3H), 5.21-5.50 (m, 8H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.8 (CH_3), 20.5 (CH_2), 21.9 (CH_2), 22.6 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.7 (CH_2), 26.1 (CH_2), 27.1 (CH_2), 51.4 (CH_3), 56.0 (CH), 56.3 (CH), 126.9 (CH), 126.9 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 130.4 (CH), 131.9 (CH), 173.4 (C=O).

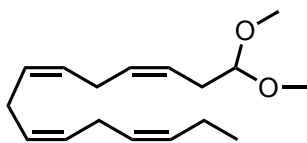


Spekter 4.5 ^1H -NMR av epoksid 46.



Spekter 4.6 ^{13}C -NMR av epoksid 46.

4.5 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-1,1-dimetoksy-pentadeka-3,6,9,12-tetraen (**47**)



47

$C_{17}H_{28}O_2$

Mm: 264.21 g/mol

Utbytte: 88%

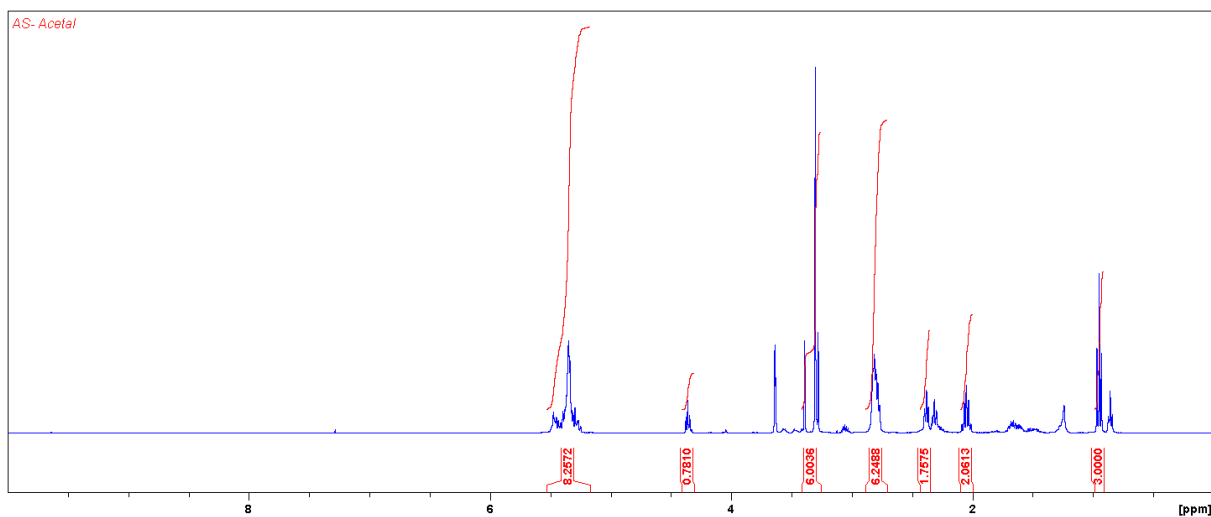
Fremgangsmåte:

Perjodsyre (13.7 g, 0.06 mol) ble tilsatt til en løsning av epoksid **46** (17.2 g, 0.05 mol) og metanol (350 mL). Løsningen ble satt til å reagere i 6 t, før H₂O ble tilsatt. Deretter ble vannfasen ekstrahert med heksan. Det samlede ekstraktet ble vasket med saltlake, før det ble tørket (MgSO₄) og dampet inn for å gi en fargeløs olje av acetalet **47** (15.9 g; 88%).

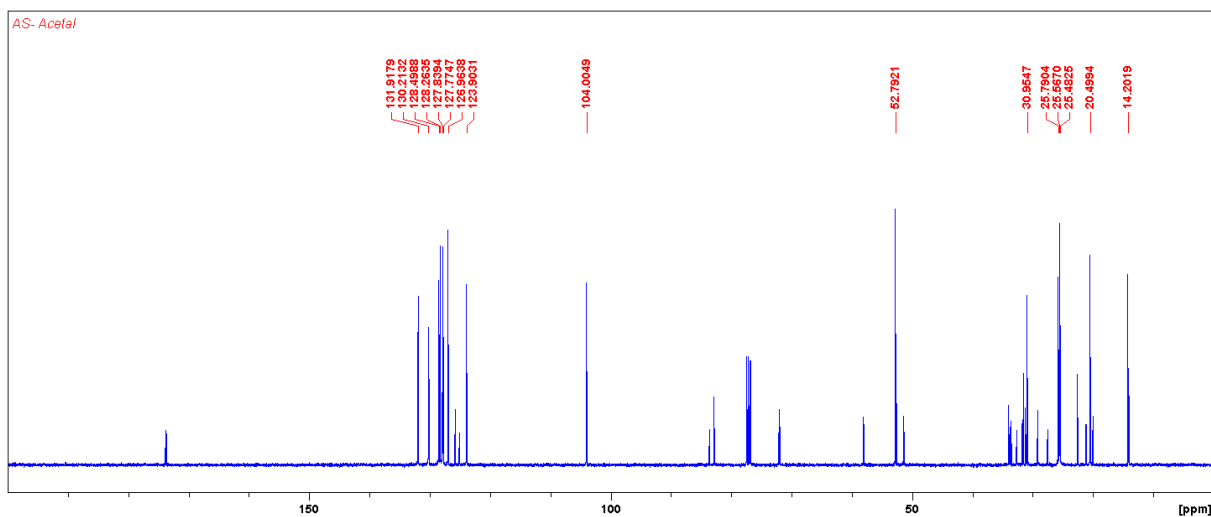
Data:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.05 (qui, J = 7.21 Hz, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.81 (m, 6H), 3.26-3.40 (m, 6H), 4.36 (m, 1H), 5.21-5.50 (m, 8H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (CH₃), 20.5 (CH₂), 25.4 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.7 (CH₂), 30.9 (CH₂), 52.8 (CH₃), 52.8 (CH₃), 104.0 (CH), 123.9 (CH), 126.9 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 130.2 (CH), 131.9 (CH).

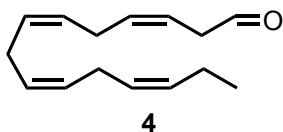


Spekter 4.7 ^1H -NMR av acetal 47.



Spekter 4.8 ^{13}C -NMR av acetal 47.

4.6 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (**4**)



$C_{15}H_{22}O$

Mm: 218.17 g/mol

Utbytte: < 95%

Fremgangsmåte:

a)

En løsning av 80% vandig eddiksyre (60 mL) ble tilsatt til løsning av acetalet **47** (5.0 g, 0.02 mol) og dioksan (50 mL) ved romtemperatur. Etter 1.5 t ble H_2O tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med heksan. Det samlede ekstraktet ble nøytralisert med $NaHCO_3$ og vasket med saltlake, før det ble tørket ($MgSO_4$) og dampet inn for å gi en råolje av aldehyd **4** (3.58 g; < 95%).

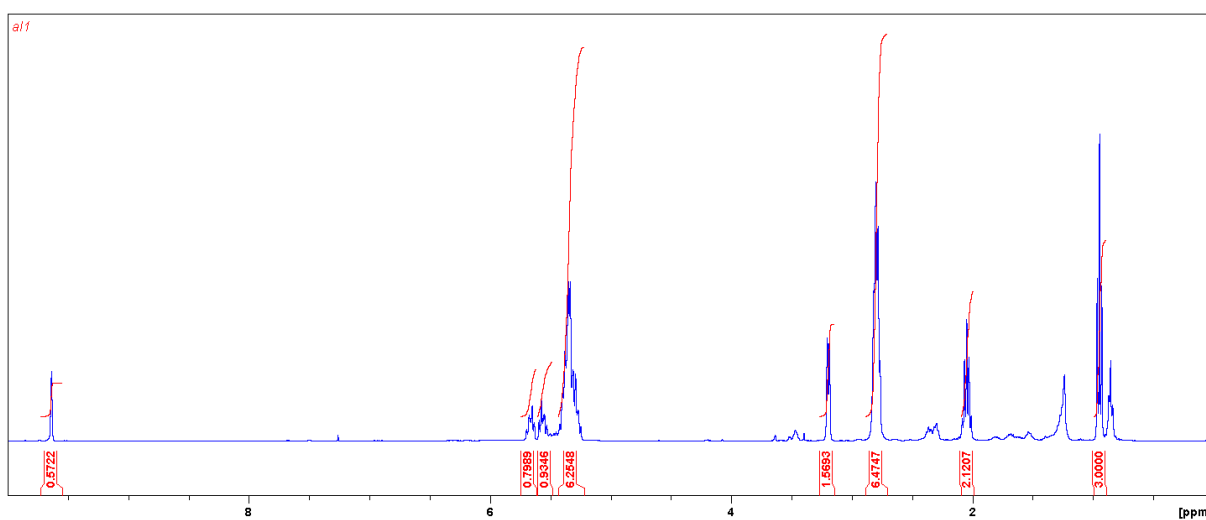
b)

En løsning av dihydroksysyre **45** (25.7 g) og 5% $LiOH \cdot H_2O$ (4.5 g) ble løst i $MeOH-H_2O$ (19:1) (90 mL) ble plassert i et isbad og rørte 30min. H_2O (90 mL) ble tilsatt, etterfulgt av en løsning av mettet sitronsyre til pH 4. Fast $NaIO_4$ (7.5 g, 35 mmol) ble tilsatt i en porsjon, ble satt til å reagere i 1 t. Fast $NaCl$ ble tilsatt til metning og produktet ble ekstrahert med heksan (50 mL x 3). Den samlede organiske fasen ble vasket med saltlake (50 mL), tørket ($MgSO_4$), filtrert og dampet inn for å gi en råolje av aldehyd **4** (13.44 g; 81%).

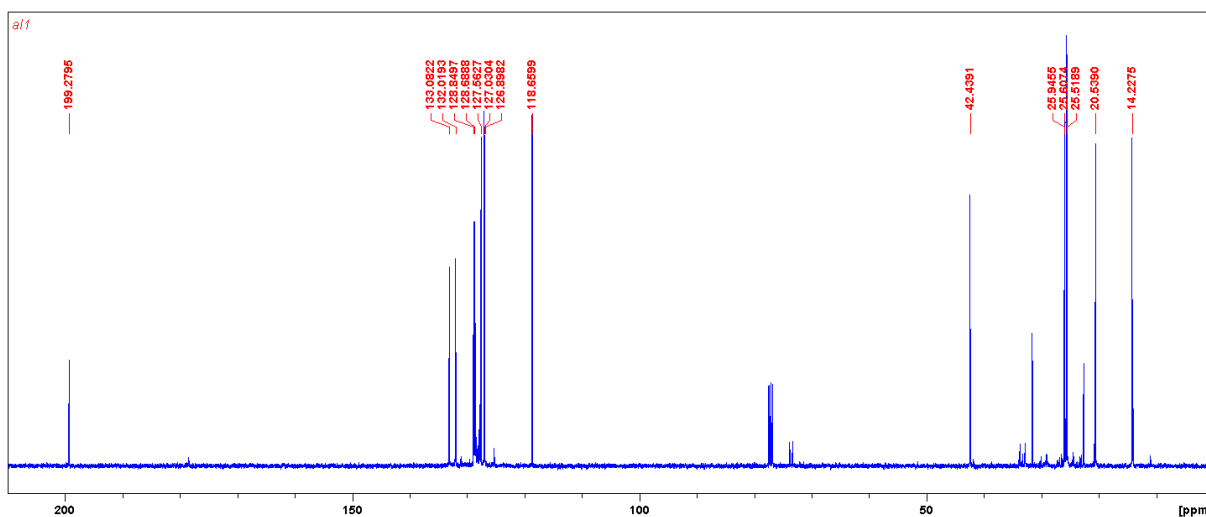
Data:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (t, $J= 7.6$ Hz, 3H), 2.05 (qui, $J= 7.33$ Hz, 2H), 2.80 (m, 8H), 3.20 (m, 2H), 5.31 (m, 6H), 5.55 (m, 1H), 5.66 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.2 (CH_3), 20.5 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 25.9 (CH_2), 40.4 (CH_2), 118.6 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 132.0 (CH), 133.0 (CH), 199.2 (C=O).

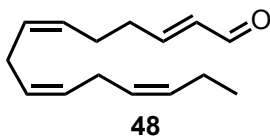


Spekter 4.9 $^1\text{H-NMR}$ av aldehyd 4.



Spekter 4.10 $^{13}\text{C-NMR}$ av aldehyd 4.

4.7 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-2,6,9,12-tetraenal (**48**)



$C_{15}H_{22}O$

Mm: 218.17 g/mol

Utbytte: 91%

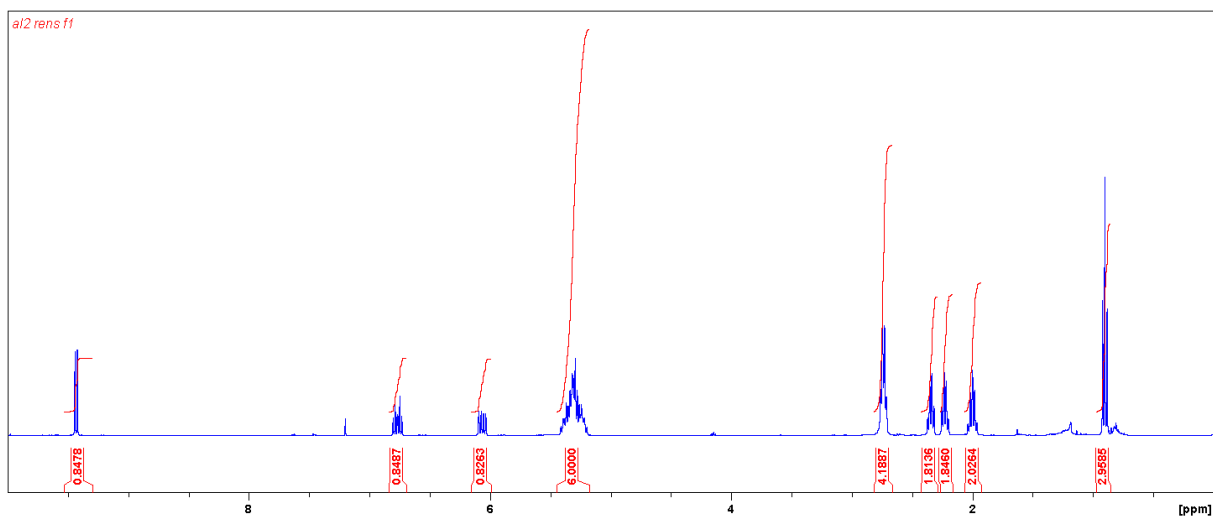
Fremgangsmåte:

En løsning av aldehyd **4** (6.75 g) ble løst i Eter (125 mL) og DBU (1 mL). Den ble satt til å reagere i 30 min, før den organiske fasen ble vasket med H_2O til pH 7. Deretter ble den organiske fasen vasket med saltlake (50 mL x 2). Tilslutt ble den tørket med Na_2SO_4 og dampet inn for å gi det konjugerte aldehyd **48** (6.14 g; 91%).

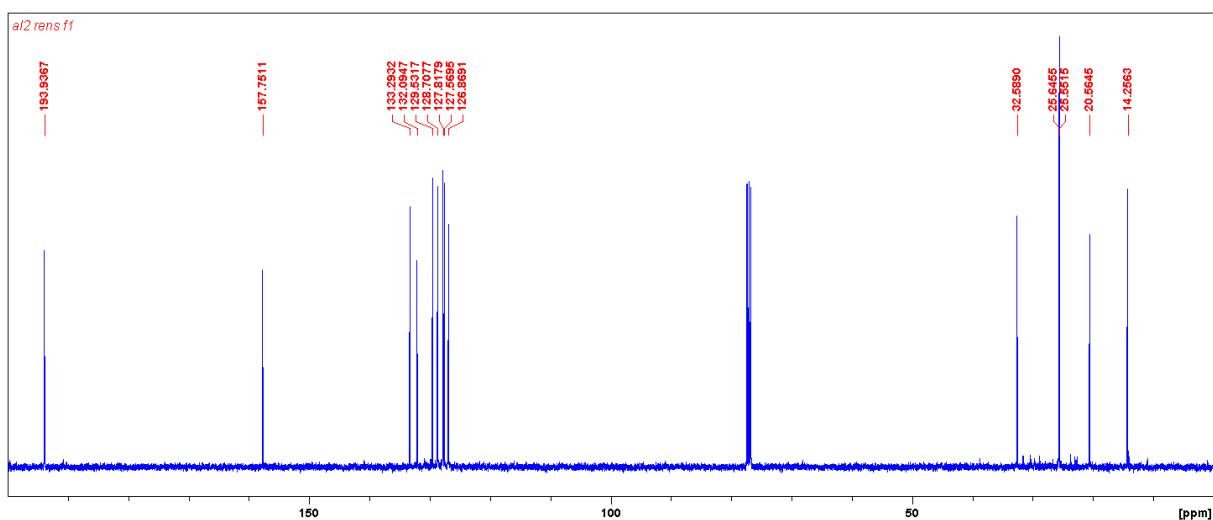
Data:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.94 (t, $J= 7.6$ Hz, 3H), 2.00 (qui, $J= 7.45$ Hz, 2H), 2.24 (q, $J= 7.21$ Hz, 2H), 2.36 (q, $J= 6.95$ Hz, 2H), 2.75 (q, $J= 6.35$ Hz, 4H), 5.31 (m, 6H), 6.01 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 9.43 (d, $J= 7.82$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.2 (CH_3), 20.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 25.6 (CH_2), 32.6 (CH_2), 126.9 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 129.5 (CH), 132.1 (CH), 133.3 (CH), 157.7 (CH), 193.9 (C=O).

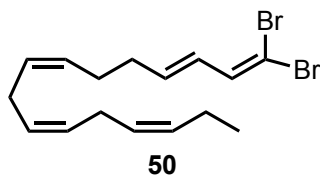


Spekter 4.11 ^1H -NMR av aldehyd **48**.



Spekter 4.12 ^{13}C -NMR av aldehyd **48**.

4.8 Syntese av (3E,7Z,10Z,13Z)-1,1-dibromoheksadeka-1,3,7,10,13-pentaen (**50**)



$C_{16}H_{22}Br_2$

Mm: 372.01 g/mol

Utbytte: 60%

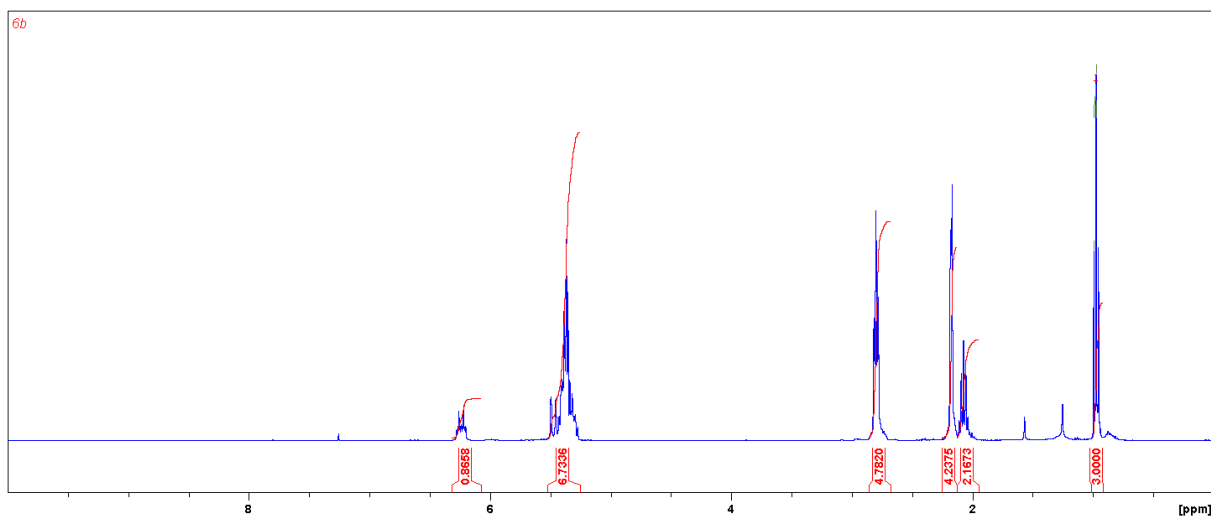
Fremgangsmåte:

Kolben ble flammertørket før CBr_4 (3.03 g) ble løst i vannfri DCM (25 mL) ved $0^\circ C$. Ved bruk av dryppetrakt ble Ph_3P (4.8 g) løst i DCM (15 mL). Det ble satt til å reagere i 10 min, etter at alt ble tilsatt. Aldehyd **48** (1.0 g) ble løst i DCM (15 mL), og ble dråpevis tilsatt. Ble satt til å reagere over natten og temperaturen gikk mot romtemperatur. H_2O (15 mL) ble tilsatt og fasene ble skilt. Vannfasen ble ekstrahert med DCM (25 mL x 3) og den samlede organiske fasen ble vasket med saltlake (25 mL), tørket (Na_2SO_4), og dampet inn for å gi et råolje av dibromid **50** (1.02 g; 60%).

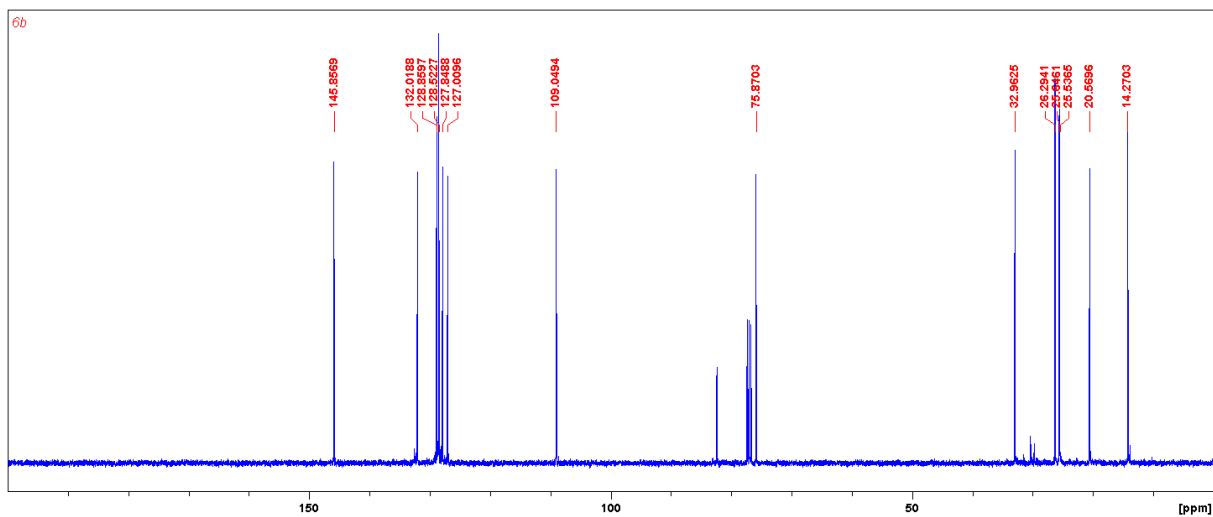
Data:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.17 (m, 4H), 2.78 (m, 5H), 5.26-5.51 (m, 7H), 6.24 (m, 1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.2 (CH_3), 20.5 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 26.3 (CH_2), 32.9 (CH_2), 75.8 (C), 109.0 (CH), 127.0 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 132.0 (CH), 145.8 (CH).

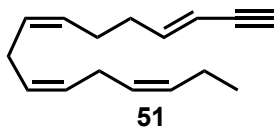


Spekter 4.13 ^1H -NMR av dibromid 50.



Spekter 4.14 ^{13}C -NMR av dibromid 50.

4.9 Syntese av (3E,7Z,10Z,13Z)-heksadeka-3,7,10,13-tetraen-1-yn (**51**)



$C_{16}H_{22}$

Mm: 214.17 g/mol

Utbytte: 25%

Fremgangsmåte:

a)

Dibromid **50** (1.02 g) løses i tørr eter (20 mL) og kjøles på tørris/acetone-bad. *n*-BuLi (2.14 mL) tilsettes dråpevis. Det ble satt til å reagere i 1 t ved -78°C , etterfulgt av røring ved romtemperatur i 1 t. Ved 0°C stoppes reaksjonen ved tilsetning av H_2O (10 mL). Fasene skilles ved romtemperatur. Vannfasen ble ekstrahert med eter (25 mL x 3) og den samlede organiske fasen ble tørket (MgSO_4), og dampet inn for å gi alkyn **51**. Utbytte ble ikke bestemt.

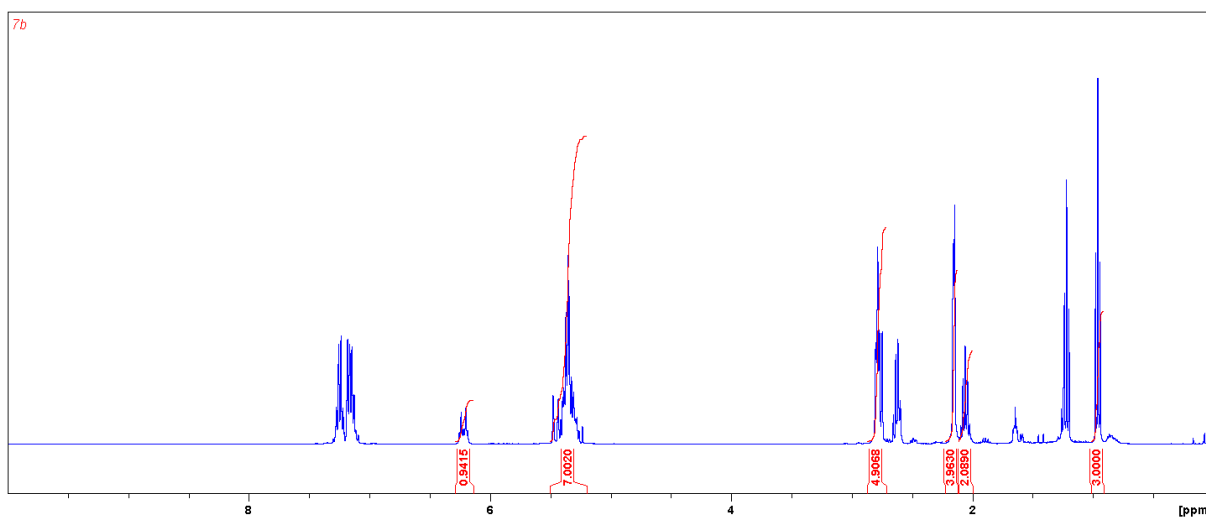
b)

LDA (3.5 mL) ble løst i tørr THF (30 mL) ved -78°C . TMS- CH_2N_2 (3,5 mL) ble tilsatt dråpevis. Etter 45 min ble aldehyd **48** (3.0 g) løst i THF (30 mL), og tilsatt dråpevis til løsningen. Det ble satt til å reagere i 1 t ved -78°C , før den gikk mot romtemperatur og ble satt over natten for å reagere. Reaksjonen ble stoppet med NH_4Cl . Vannfasen ble ekstrahert med EtOAc og den samlede organiske fasen ble vasket med saltløsning og tørket (Na_2SO_4). Det ble dampet inn for å gi alkyn **51** (0.43 g; 25%).

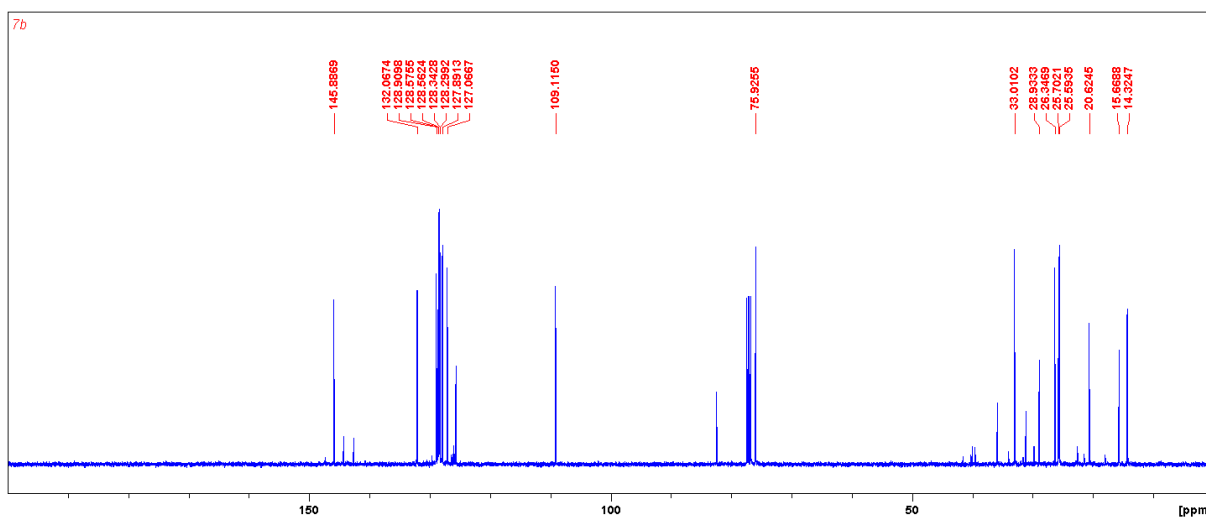
Data:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.78 (m, 5H), 5.26-5.51 (m, 7H), 6.22 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.3 (CH_3), 20.6 (CH_2), 25.6 (CH_2), 25.7 (CH_2), 26.3 (CH_2), 28.9 (CH_2), 75.9 (C), 82.1 (C), 109.1 (CH), 127.0 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 132.0 (CH), 145.8 (CH).

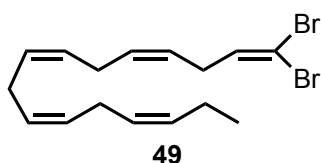


Spekter 4.15 $^1\text{H-NMR}$ av alkyn **51**.



Spekter 4.16 $^{13}\text{C-NMR}$ av alkyn **51**.

4.10 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-1,1-dibromoheksadeka-1,4,7,10,13-pentaen (**49**)



$C_{16}H_{22}Br_2$

Mm: 372.01 g/mol

Utbytte: 36%

Fremgangsmåte:

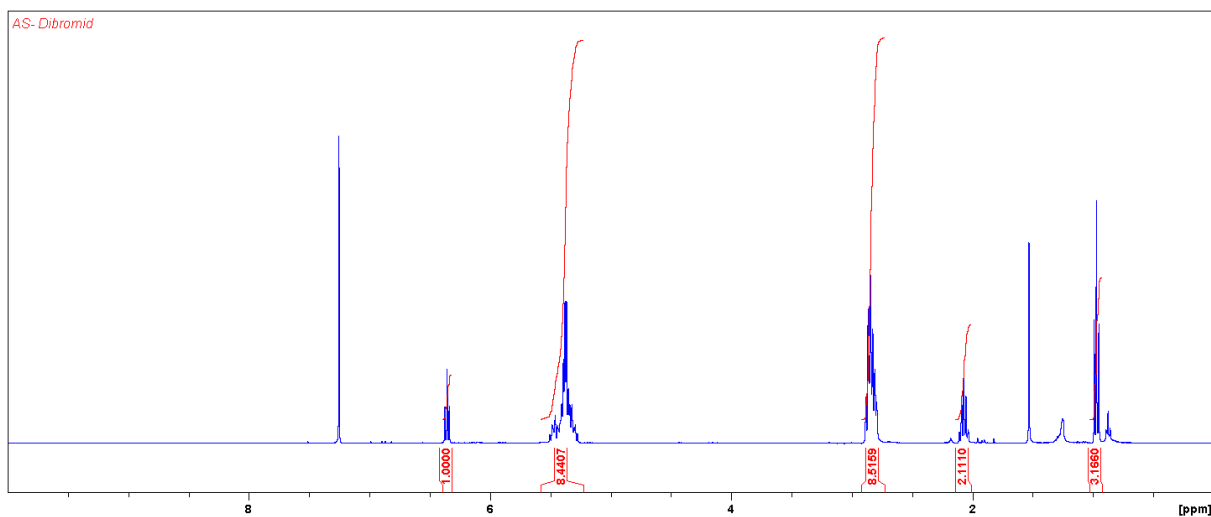
Kolben ble flammertørket før CBr_4 (9.0 g, 27.1 mmol) ble løst i vannfri DCM (40 mL) ved $0^\circ C$. Ph_3P (14.4 g, 54.9 mmol) ble løst i DCM (30 mL) tilsatt dråpevis, ved hjelp av dryppetrakt. Fargen gikk fra blank til gul. Det ble satt til å reagere i 10 min. Aldehyd **4** (3.33 g, 15.3 mmol) ble løst i DMC (30 mL) ble tilsatt dråpevis til blandingen. Blandingen ble satt til å reagere over natten, og gikk mot romtemperatur. H_2O (30 mL) ble tilsatt, og fasene ble skilt. Vannfasen ble ekstrahert med DCM. Det samlede ekstraktet ble vasket med saltlake, før det ble tørket (Na_2SO_4) og dampet inn for å gi dibromid **49** (2.07 g; 36%).

Data:

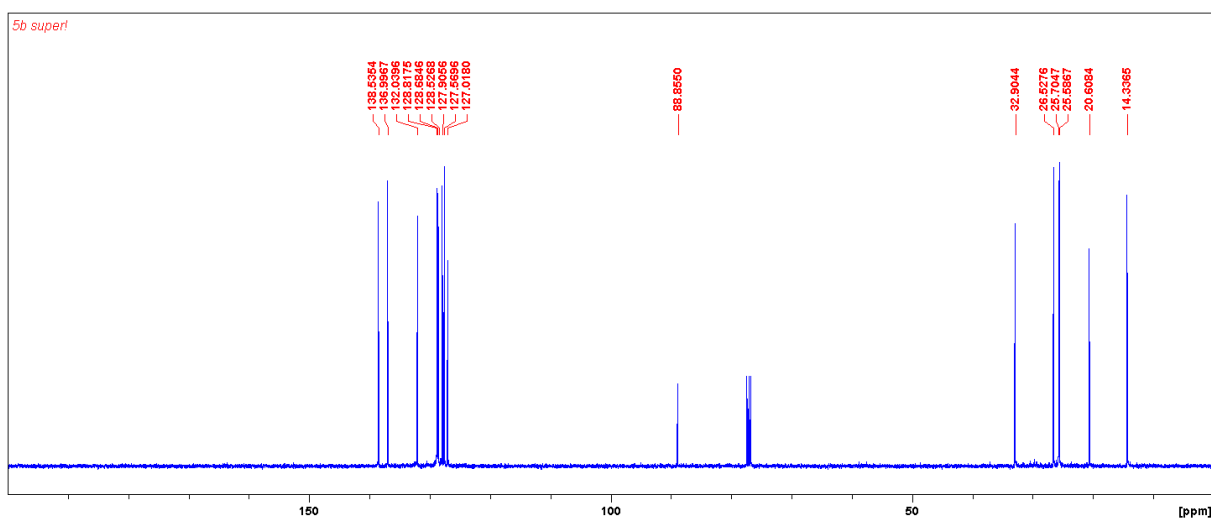
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.07 (qui, $J=7.21$ Hz, 2H), 2.84 (m, 8H), 5.23-5.52 (m, 8H), 6.35 (t, $J=7.1$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.3 (CH_3), 20.6 (CH_2), 25.6 (CH_2), 25.7 (CH_2), 26.5 (CH_2), 32.9 (CH_2), 88.8 (C), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 132.0 (CH), 136.9 (CH), 138.5 (CH).

R_f : 0.92 (100% DCM)

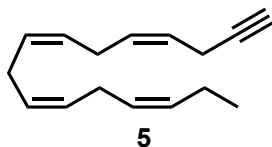


Spekter 4.17 ^1H -NMR av dibromid **49**.



Spekter 4.18 ^{13}C -NMR av dibromid **49**.

4.11 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (5)



$C_{16}H_{22}$

Mm: 214.17 g/mol

Utbytte: 75%

Fremgangsmåte:

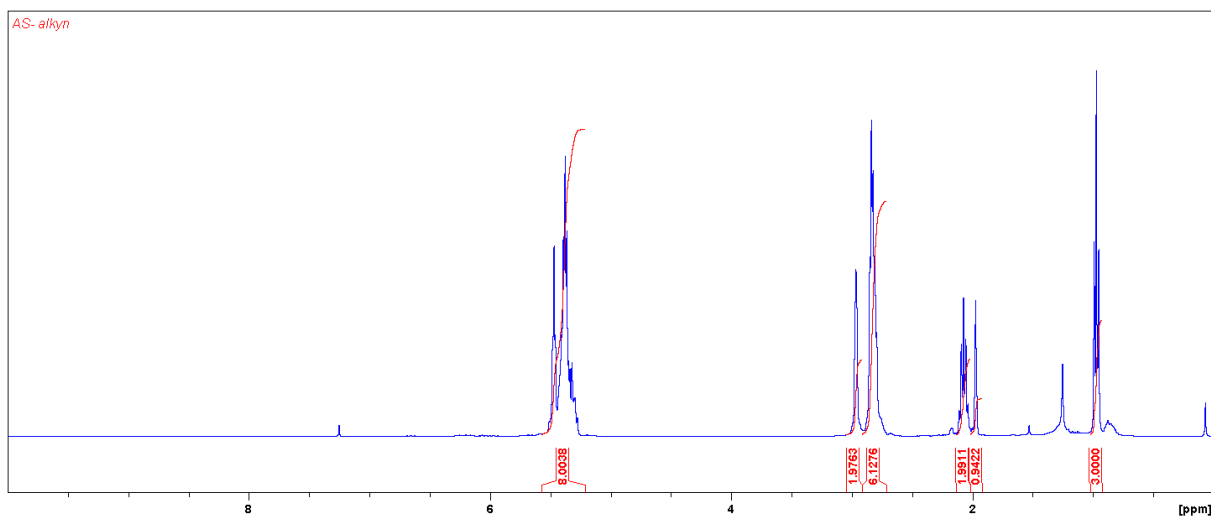
Dibromid **49** (1.88 g, 5.05 mmol) ble løst i tørr eter (50 mL) ved $-78^{\circ}C$ ved hjelp av tørris-acetonbad. Deretter ble n-BuLi (5.05 mL, 2.5 M, 2.5 eq) tilsatt dråpevis. Fargen gikk fra gul til oransje. Det ble satt til å reagere i 1 t før tørris-acetonbadet ble fjernet, og løsningen gikk mot romtemperatur. Ved romtemperatur ble satt til å reagere løsningen 1 t før reaksjonen ble stoppet med NH_4Cl . Vannfasen ble ekstrahert med eter, før det ble tørket ($MgSO_4$) og dampet inn for å gi alkyn **5** (0.81 g; 75%).

Data:

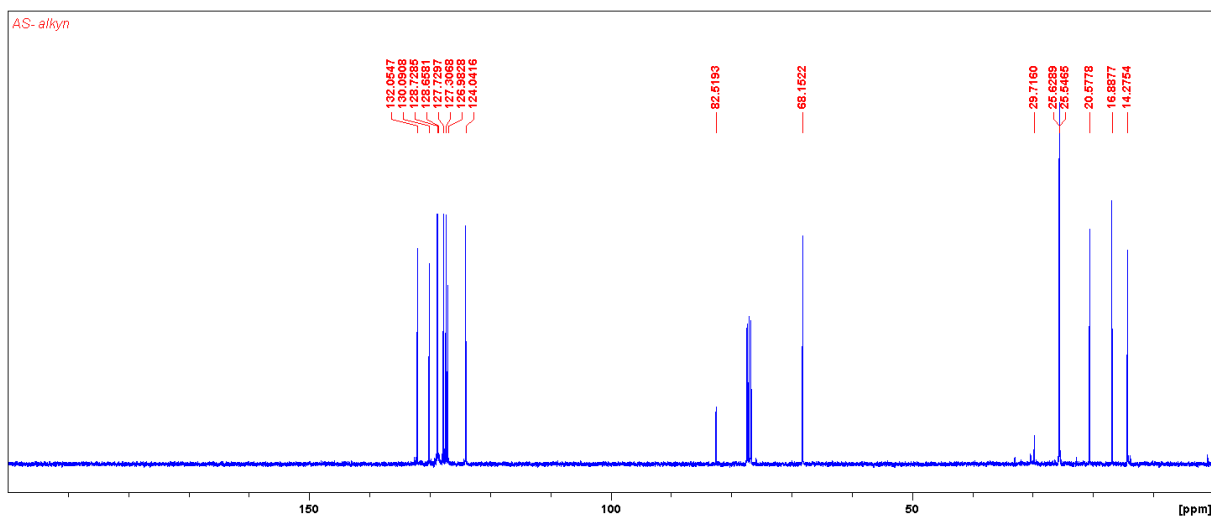
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.97 (s, 1H), 2.07 (qui, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.83 (m, 6H), 2.96 (m, 2H), 5.26-5.52 (m, 8H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.3 (CH_3), 16.8 (CH_2), 20.5 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 68.1 (C), 82.5 (CH), 124.0 (CH), 126.9 (CH), 127.3 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 130.1 (CH), 132.0 (CH).

R_f : 0.33 (100% heksan)

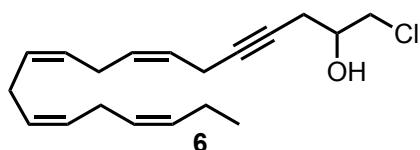


Spekter 4.19 ^1H -NMR av alkyn 5.



Spekter 4.20 ^{13}C -NMR av alkyn 5.

4.12 Syntese av (7Z,10Z,13Z,16Z)-1-klorononadeka-7,10,13,16-tetraen-4-yn-2-ol (**6**)



$C_{19}H_{27}ClO$

Mm: 306.18 g/mol

Utbytte: 54%

Fremgangsmåte:

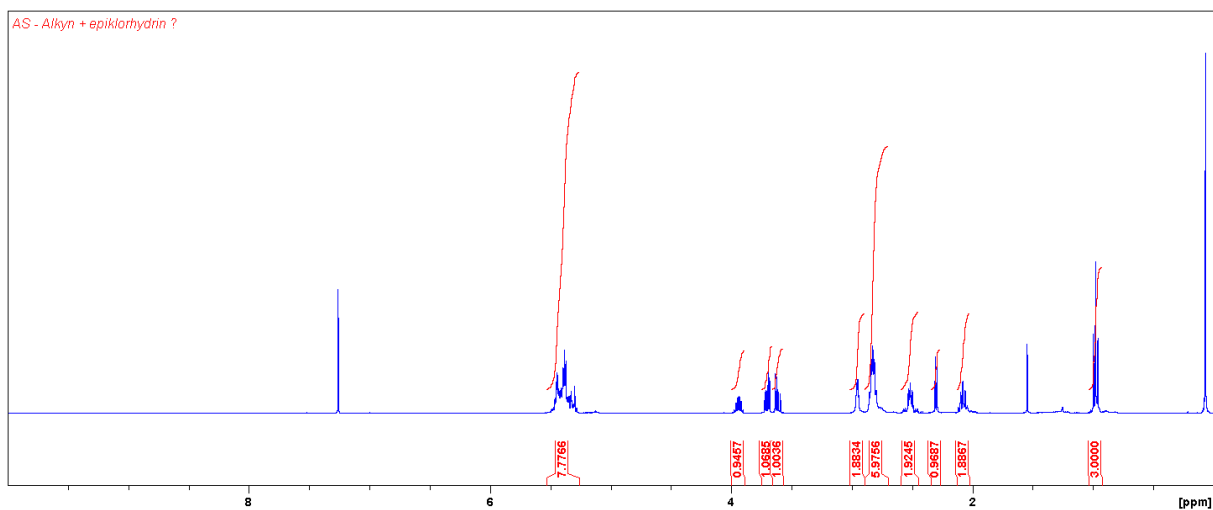
Alkynet **5** (0.15 g, 0.69 mmol) ble løst i THF (10.0 mL), før n-BuLi (0.43 mL, 1.6 M, 1eq) ble tilsatt dråpevis ved $-78^{\circ}C$. Fargen gikk fra lys gul til mørk gul. Etter 1 t ble $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.091 mL, 1.06 eq) tilsatt dråpevis, og løsningen ble satt til å reagere i 20 min. Epiklorhydrin (0.07 L, 1.3 eq) ble løst i THF (2.0 mL) i egen flammestøvet kolbe før det ble tilsatt dråpevis til løsningen. Blandingen ble satt til å reagere i 3 t før reaksjonen ble stoppet med NH_4Cl . Vannfasen ble ekstrahert med eter, før det ble tørket (Na_2SO_4) og dampet inn for å gi klorhydrinet **6** (0.10 g; 54%).

Data:

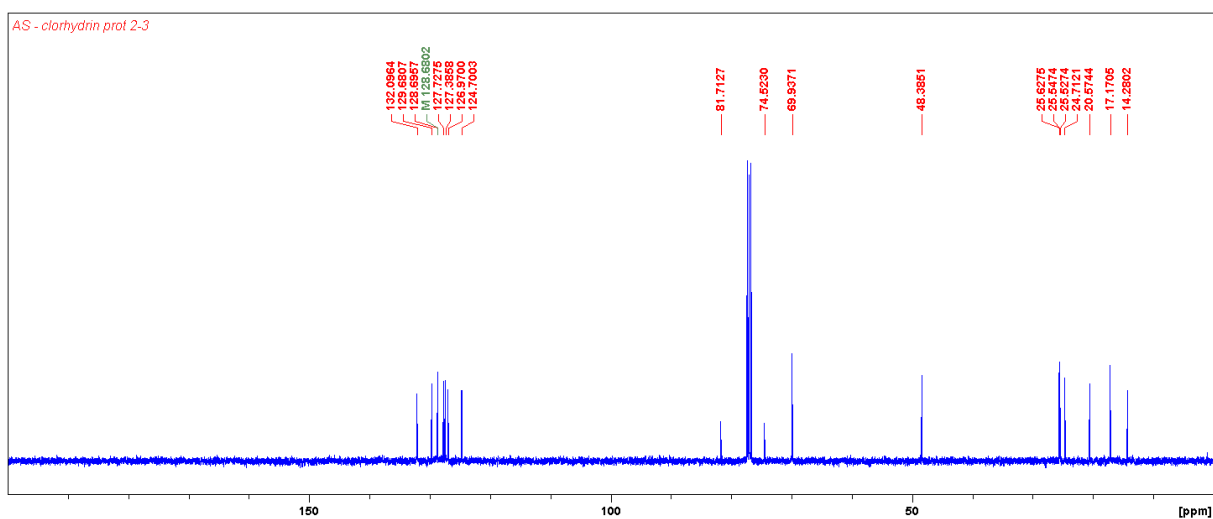
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.07 (qui, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.30 (d, $J=5.88$ Hz, 1H), 2.45-2.58 (m, 2H), 2.83 (m, 6H), 2.95 (m, 2H), 3.61 (dd, $J=6.2$ og 11,1 Hz, 1H), 3.70 (dd, $J=4.5$ og 11,1 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 5.26-5.50 (m, 8H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.2 (CH_3), 17.1 (CH_2), 20.5 (CH_2), 24.7 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 48.3 (CH_2), 69.9 (CH), 74.5 (C), 81.7 (C), 124.7 (CH), 126.9 (CH), 127.3 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.6 (CH), 132.1 (CH).

R_f: 0.33 (100% DCM)

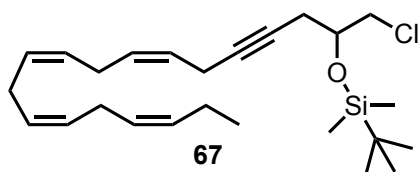


Spekter 4.21 ^1H -NMR av klorhydrin 6.



Spekter 4.22 ^{13}C -NMR av klorhydrin 6.

4.13 Forsøk på syntese av *tert*-butyl(((7Z,10Z,13Z,16Z)-1-klorononadeka-7,10,13,16-tetraen-4-yn-2-yl)oksy)dimetylsilan (**67**)



$C_{25}H_{41}ClOSi$

Mm: 420.26 g/mol

Utbytte: -

Fremgangsmåte:

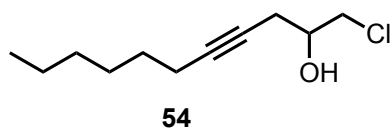
a)

Klorhydrin **6** (0.1 g, 0.33 mmol) ble løst i DMF ved 0°C. Imidazole (0.07 g, 1.0 mmol, 3 eq) ble tilsatt. Løsningen ble satt til å reagere i 30 min før TBDMSCl (0.1 g, 0.66 mmol, 2 eq) ble tilsatt. Løsningen ble satt til å reagere over natten, før reaksjonen ble stoppet med NH_4Cl . Vannfasen ble ekstrahert med eter, før det ble tørket (Na_2SO_4) og dampet inn.

b)

Klorhydrin **6** (0.1 g, 0.33 mmol) ble løst i DCM ved -78°C. 2,6-Lutadine (0.07 g, 0.66 mmol, 2 eq) ble tilsatt. Løsningen ble satt til å reagere i 30 min før TBDMSCl (0.1 g, 0.66 mmol, 2 eq) ble tilsatt. Løsningen ble satt til å reagere over natten, før reaksjonen ble stoppet med NH_4Cl . Vannfasen ble ekstrahert med eter, før det ble tørket (Na_2SO_4) og dampet inn.

4.14 Syntese av 1-kloroundeka-4-yn-2-ol (**54**)



$C_{11}H_{19}ClO$

Mm: 202.11

Utbytte: 55%

Fremgangsmåte:

a)

1-Oktyn **53** (0.330 g, 3 mmol) ble løst i eter (15 mL), og ble satt til å reagere i 10 min. Me-MgCl (1 mL, 1 eq) ble tilsatt dråpevis ved 0°C, løsningen ble melkete. Løsningen ble satt til å reagere 1 t før epiklorhydrin (9 mmol) ble tilsatt dråpevis. Deretter ble reaksjonen stoppet med NH_4Cl . Vannfasen ble ekstrahert med eter, før det ble tørket (Na_2SO_4) og dampet inn for å gi klorhydrinet **54** (0.092 g; 15%).

b)

1-Oktyn **53** (0.330 g, 3 mmol) ble løst i THF (15 mL), før n-BuLi (1.2 mL, 2.5 M, 1 eq) ble tilsatt dråpevis ved -78°C. Fargen gikk fra lys gul til mørk gul. Etter 10 min ble $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.28 mL, 1,06 eq) tilsatt dråpevis, og løsningen ble satt til å reagere i 10 min. Epiklorhydrin (0.71 mL, 3.0 eq) ble løst i THF (2 mL) i egen flammestørket kolbe før det ble tilsatt dråpevis til løsningen. Blandingen ble satt til å reagere i 45 min før reaksjonen stoppes med NH_4Cl . Vannfasen ble ekstrahert med eter, før det ble tørket (Na_2SO_4) og dampet inn for å gi klorhydrinet **54** (0.1 g; 55%).

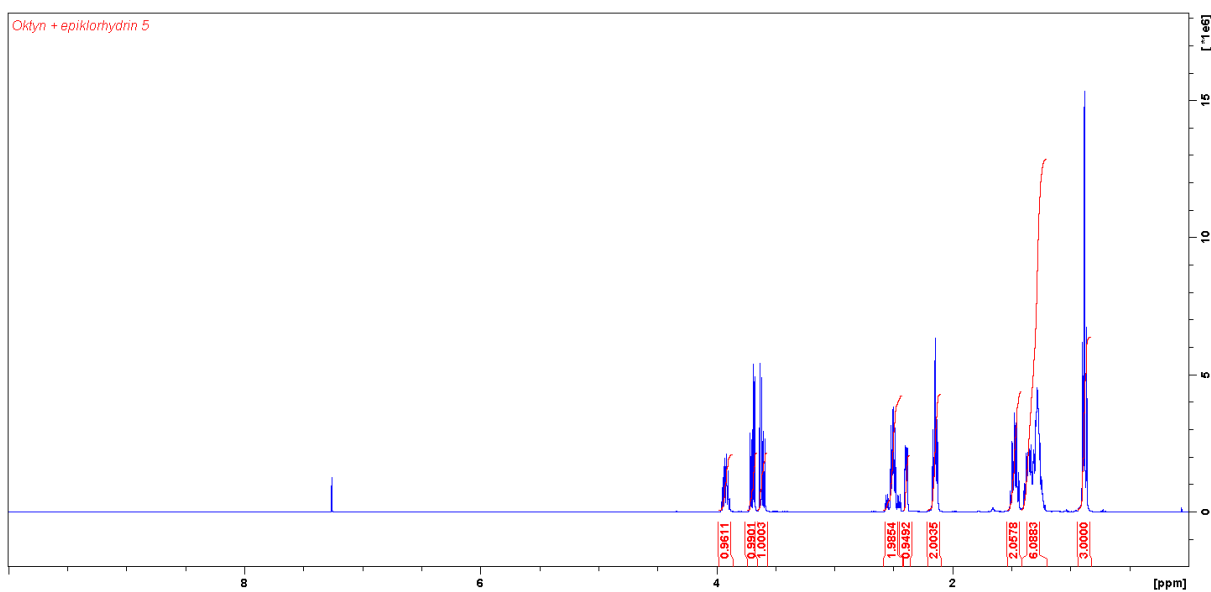
Data:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.32 (m, 6H), 1.46 (qui, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 3.61 (dd, $J=6.0$ og 11.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, $J=4.6$ og 11.0 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H).

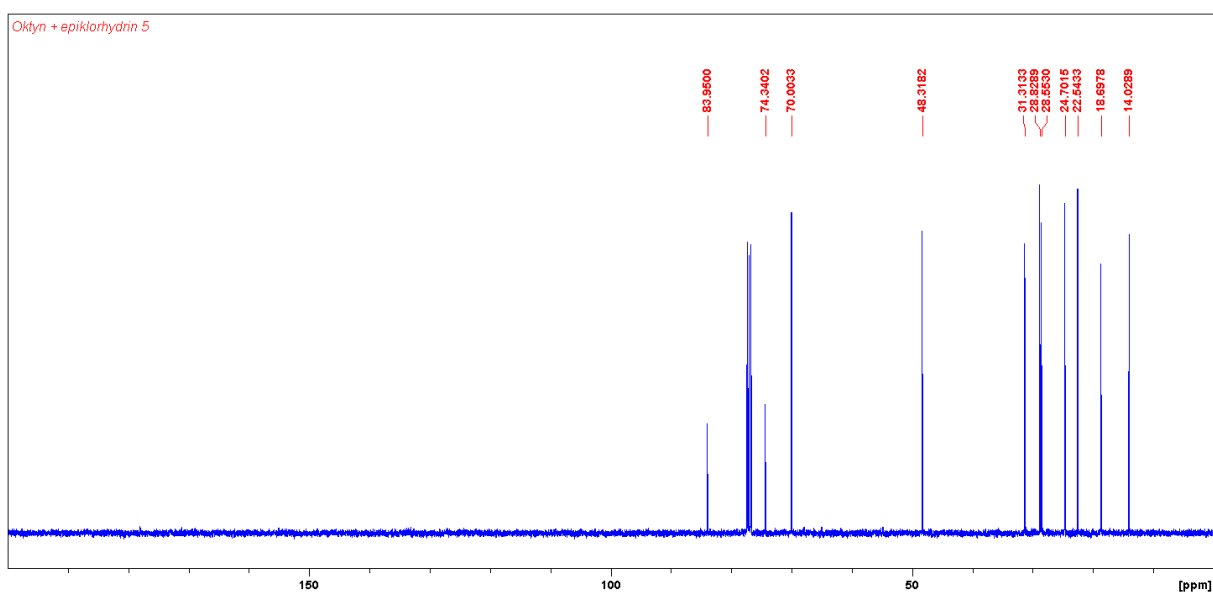
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.0 (CH_3), 18.7 (CH_2), 22.5 (CH_2), 24.7 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.8 (CH_2), 31.3 (CH_2), 48.3 (CH_2), 70.0 (CH), 74.3 (C), 83.9 (C).

IR: 3872, 2930, 2857, 1431, 1085 cm^{-1} .

R_f: 0.32 (100% DCM)

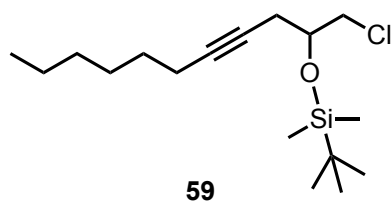


Spekter 4.23 $^1\text{H-NMR}$ av klorhydrin 54.



Spekter 4.24 $^{13}\text{C-NMR}$ av klorhydrin 54.

4.15 Syntese av *tert*-butyl((1-kloroundeka-4-yn-2-yl)oksy)dimetylsilan (59)



$C_{17}H_{33}ClOSi$

Mm: 316.20 g/mol

Utbytte: 21%

Fremgangsmåte:

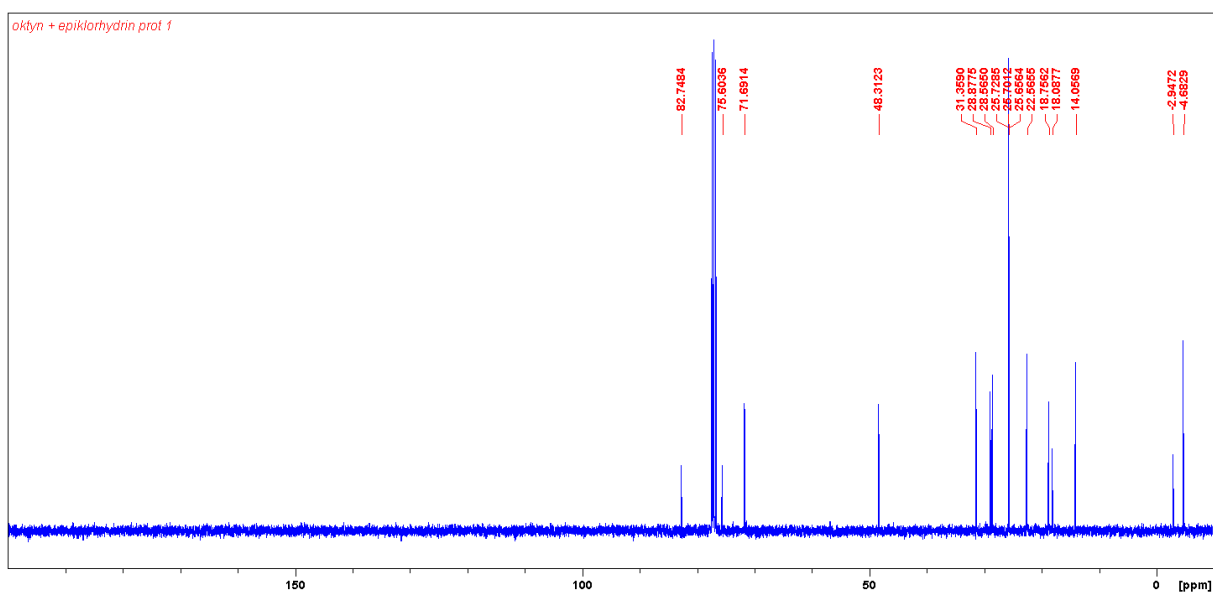
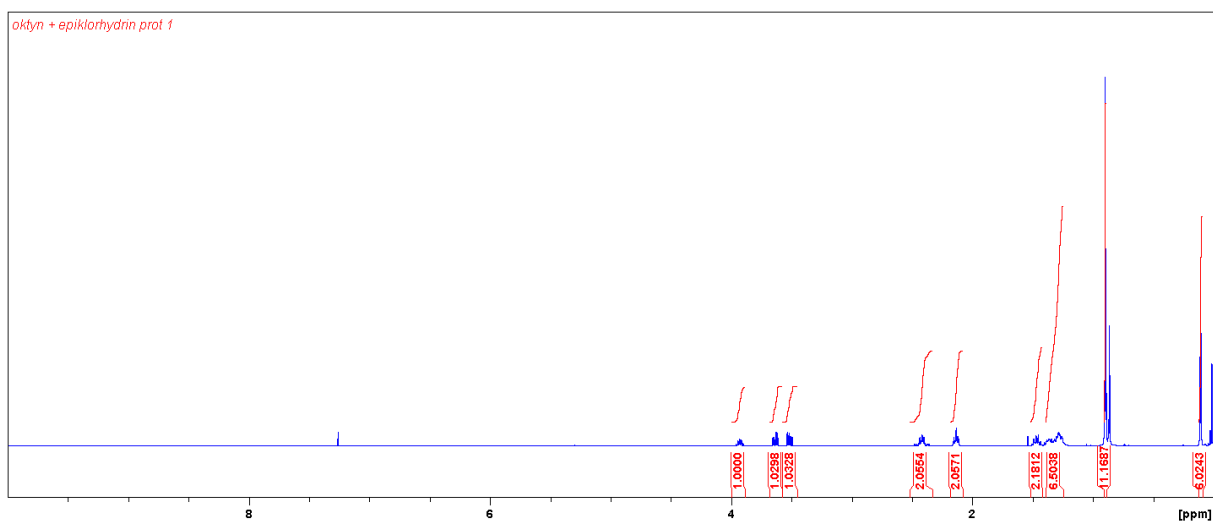
Klorhydrin **54** (0.10 g, 0.49 mmol) ble løst i DMF ved 0°C. Imidazole (0.20 g, 1.47 mmol, 3 eq) ble tilsatt. Løsningen ble satt til å reagere i 30 min før TBDMSCl (0.15 g, 0.98 mmol, 2 eq) ble tilsatt. Løsningen ble satt til å reagere over natten, før reaksjonen ble stoppet med NH_4Cl . Vannfasen ble ekstrahert med eter, før det ble tørket (Na_2SO_4) og dampet inn for å gi klorhydrinet beskyttet **59** (0.035 g; 21%).

Data:

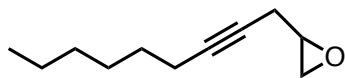
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.10 (s, 6H), 0.88 (t, $J= 2.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.31 (m, 6H), 1.46 (qui, $J= 7.2$ Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 3.51 (dd, $J= 5.7$ og 11.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, $J= 4.7$ og 11.0 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ -4.68 (CH_3), -2.90 (CH_3), 14.0 (CH_3), 18.1 (CH_2), 18.7 (CH_2), 22.5 (CH_2), 25.6 (CH_3), 25.7 (CH_3), 25.7 (CH_3), 28.5 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.8 (CH_2), 31.3 (C), 48.3 (CH_2), 71.7 (CH), 75.6 (C), 82.7 (C).

R_f : 0.84 (100% DCM)



4.16 Syntese av 2-(non-2-yn-1-yl)oksiran (**60**)



60

$C_{11}H_{18}O$

Mm: 166.14 g/mol

Utbytte: 97%

Fremgangsmåte:

Klorhydrin **54** (0.230 g, 1.14 mmol) ble løst i eter ved 0°C. KOt -Bu ble tilsatt porsjonsvis til løsningen til alt startmateriale var omsatt. Fargen gikk fra blank til oransje. Deretter ble den organiske fasen vasket med $NaHCO_3$, før det ble tørket ($MgSO_4$) og dampet inn for å gi epoksidet **60** (0.183 g; 97%).

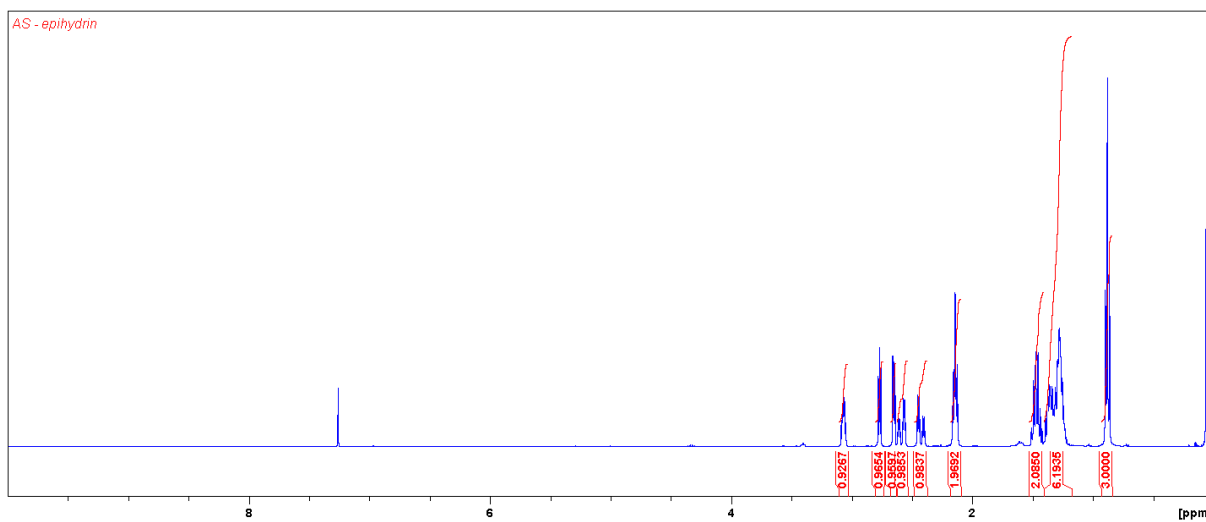
Data:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.31 (m, 6H), 1.47 (qui, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.42 (dqui, $J=2.6$ og 17.2 Hz, 1H), 2.58 (dqui, $J=2.2$ og 17.2 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H).

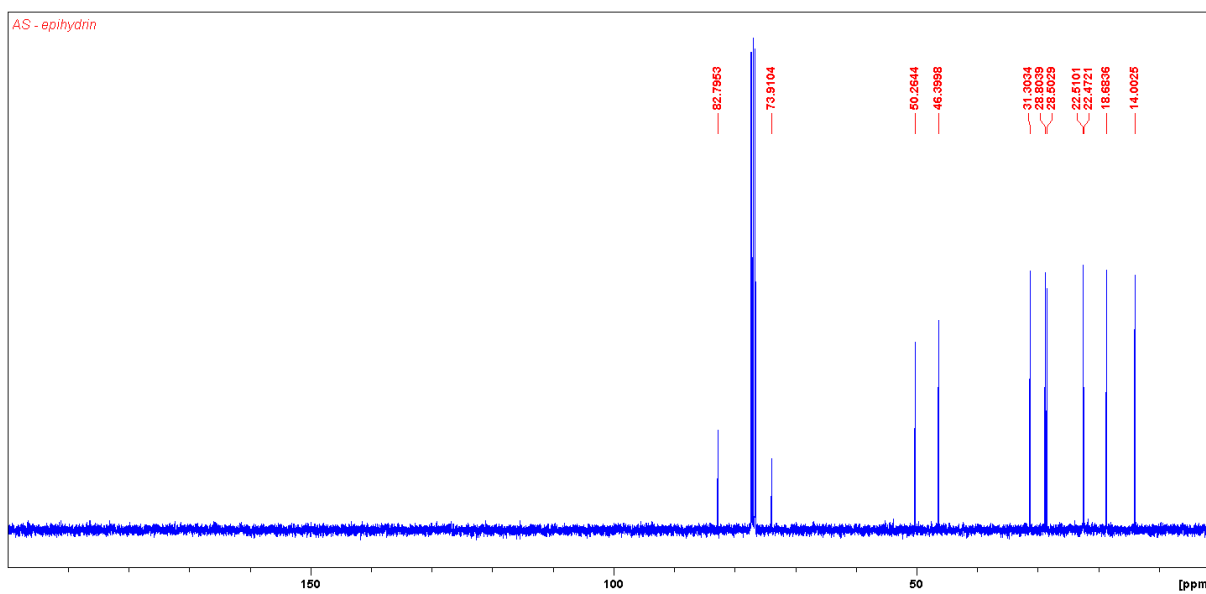
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.0 (CH_3), 18.7 (CH_2), 22.5 (CH_2), 22.5 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.8 (CH_2), 31.3 (CH_2), 46.4 (CH_2), 50.3 (CH), 73.9 (C), 82.8 (C).

IR: 2930, 2857, 1465, 967, 844 cm^{-1} .

R_f : 0.51 (100% DCM)

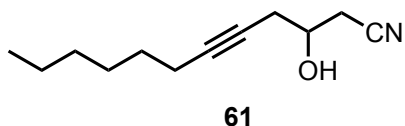


Spekter 4.27 ^1H -NMR av epoksid **60**.



Spekter 4.28 ^{13}C -NMR av epoksid **60**.

4.17 Syntese av 3-hydroksydodeka-5-ynnitriil (**61**)



$C_{12}H_{19}NO$

Mm: 193.15 g/mol

Utbytte: 79%

Fremgangsmåte:

a)

Epoksid **60** (0.23 g, 1.35 mmol) ble løst i EtOH (6.0 mL). Etterfulgt av KCN (0.27 g, 4.15 mmol) som ble tilsatt i ett. Løsningen ble refluxert ved romtemperatur til alt startmateriale var omsatt. Reaksjonen ble stoppet med $NaHCO_3$ og ekstrahert med DCM. Etterfulgt av tørking $MgSO_4$ og dampet inn for å gi en råolje av β -hydroksynitriil **61** (0.21 g; 79%).

b)

Epoksid **60** (0.370 g, 2.23 mmol) ble løst i aceton cyanohydrin (7.0 mL) og KCN (0.029 g, 0.44 mmol). Reaksjonen ble satt til å reagere over natten og rørte. Fargen gikk fra blank mot rød, før den endte opp mørk brun. Løsningen ble tynnet ut med eter (70 mL). Vasket med 10% H_2SO_4 , etterfulgt av mettet løsning av $NaHCO_3$ og saltløsning. Tilslutt tørket (Na_2SO_4) før den ble dampet inn for å gi en råolje av β -hydroksynitriil **61** (utbytte ble ikke bestemt).

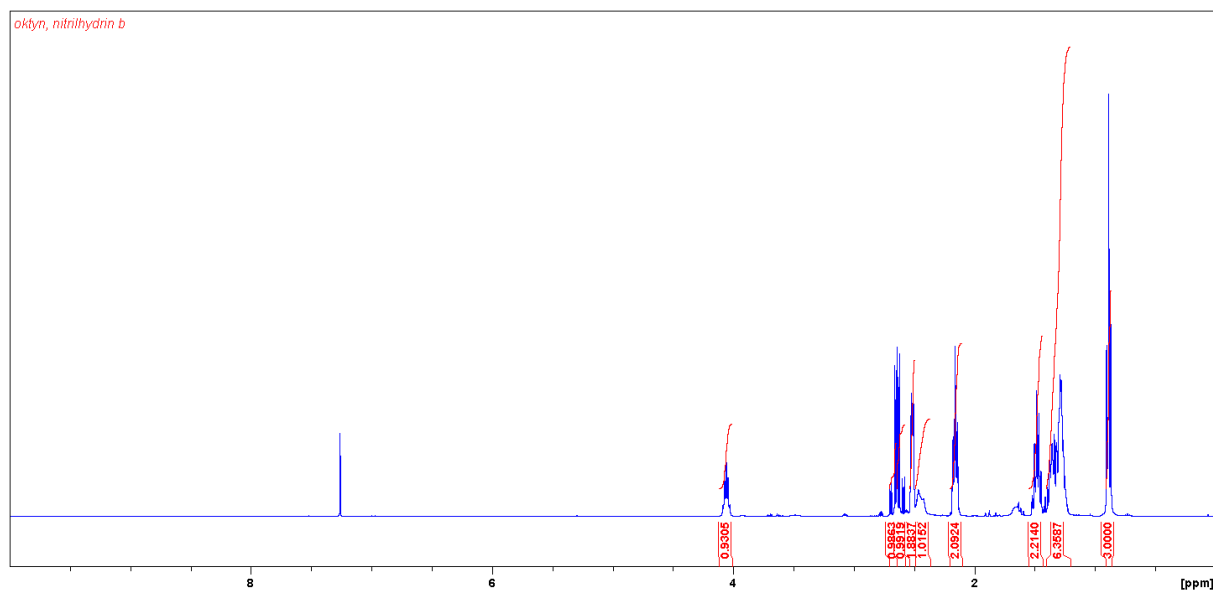
Data:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.31 (m, 6H), 1.47 (qui, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.51 (m, 2H) 2.61 (dd, $J=6.5$ og 16.7 Hz, 1H), 2.66 (dd, $J=5.4$ og 16.7 Hz, 1H), 4.66 (qui, $J=5.88$ Hz, 1H).

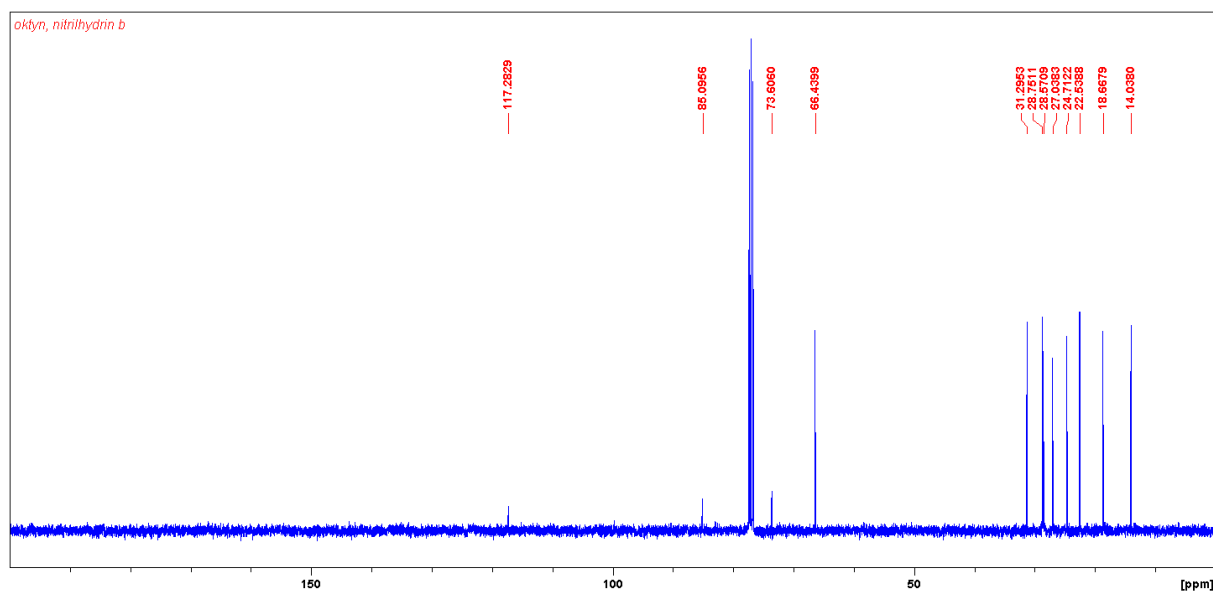
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.0 (CH_3), 18.7 (CH_2), 22.5 (CH_2), 24.7 (CH_2), 27.0 (CH_2), 28.6 (CH_2), 28.8 (CH_2), 31.3 (CH_2), 66.4 (CH), 73.6 (C), 85.1 (C), 117.3 (C).

IR: 3439, 2930, 1465, 1381, 1191 cm^{-1} .

R_f: 0.17 (100% DCM)

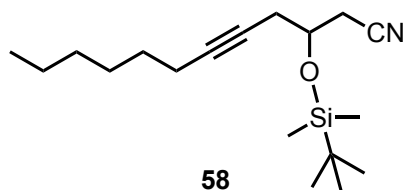


Spekter 4.29 $^1\text{H-NMR}$ av β -hydroksynitril **61**.



Spekter 4.30 $^{13}\text{C-NMR}$ av β -hydroksynitril **61**.

4.18 Syntese av 3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)dodeka-5-ynnitriil (**58**)



$C_{18}H_{33}NOSi$

Mm: 307.23 g/mol

Utbytte: 64%

Fremgangsmåte:

Imidazole (0.28 g, 4.17 mmol) løst i DMF ble tilsatt i ett til råoljen av β -hydroksynitriil **61** (0.268 g, 1.39 mmol) ved 0°C. Deretter ble TBDMSiCl (0.42 g, 2.77 mmol) tilsatt, og reaksjonen ble satt til å reagere over natten og gikk mot romtemperatur. Reaksjonen ble stoppet med NH_4Cl . Deretter ble vannfasen ekstrahert med eter, før det ble tørket (Na_2SO_4) og dampet inn for å gi beskyttet nitrilhydrinet β -hydroksynitriil **58** (0.271 g; 64%).

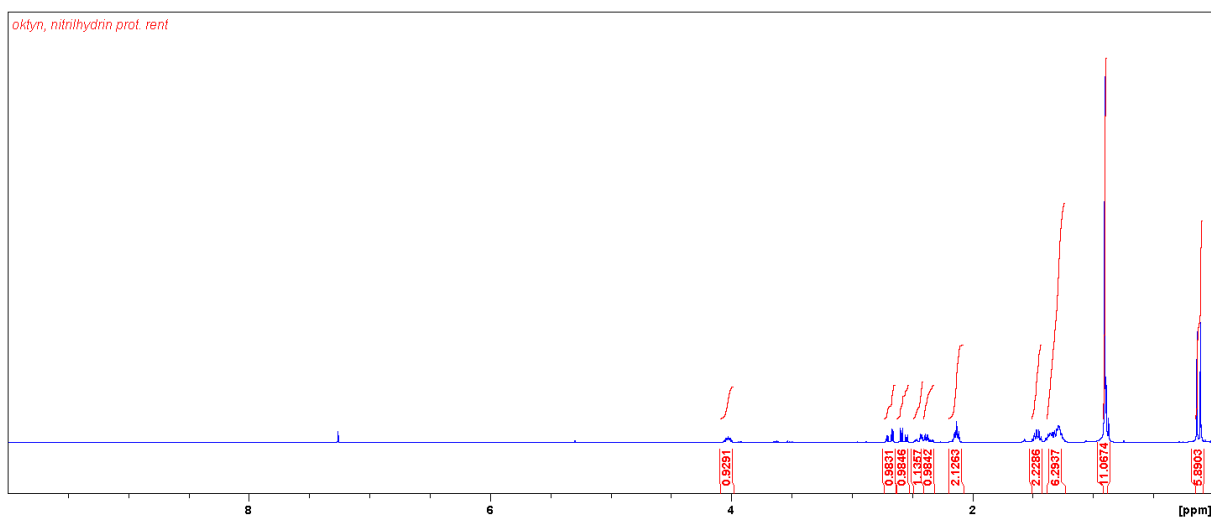
Data:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.88 (t, $J= 2.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.31 (m, 6H), 1.46 (qui, $J= 7.5$ Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.36 (qt, $J= 2.4, 8.0$ og 16.6 Hz, 1H), 2.44 (dq, $J= 2.4$ og 16.6 Hz, 1H), 2.56 (dd, $J= 6.6$ og 16.5 Hz, 1H), 2.68 (dd, $J= 4.16$ og 16.5 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H).

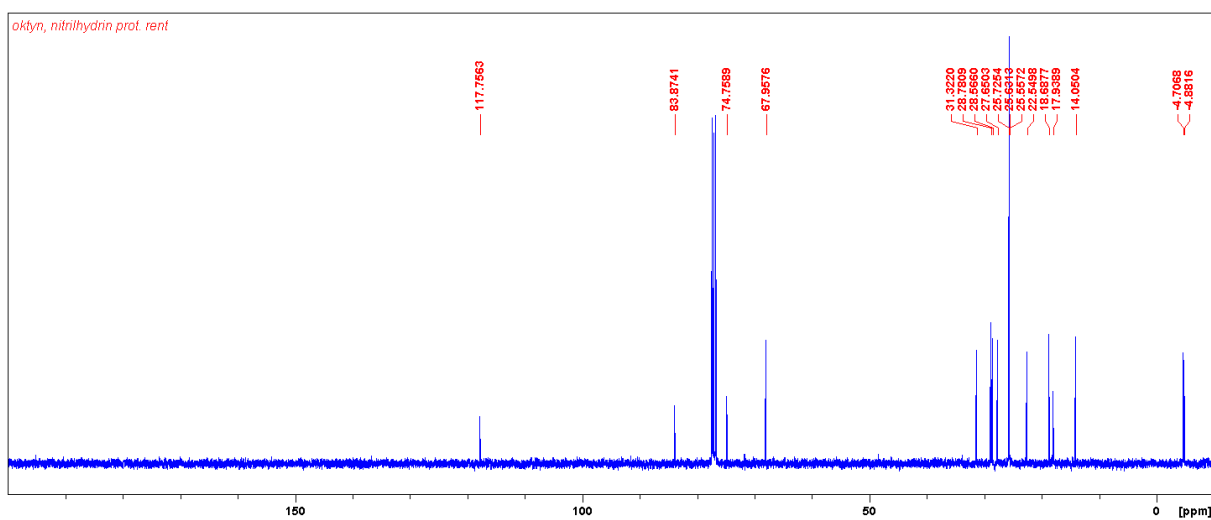
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ -4.88 (CH_3), -4.70 (CH_3), 14.0 (CH_3), 18.0 (CH_2), 18.7 (CH_2), 22.5 (CH_2), 25.6 (CH_3), 25.7 (CH_3), 25.7 (CH_3), 27.6 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.8 (CH_2), 31.3 (C), 67.9 (CH), 75.7 (C), 83.8 (C), 117.7 (C).

IR: 2930, 2857, 1465, 1107, 839 cm^{-1} .

R_f: 0.67 (100% DCM)

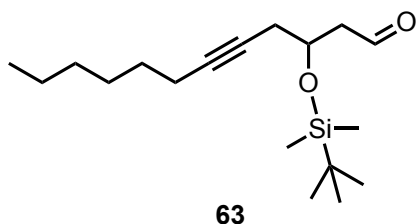


Spekter 4.31 ^1H -NMR av beskyttet nitrilhydrin **58**.



Spekter 4.32 ^{13}C -NMR av beskyttet nitrilhydrin **58**.

4.19 Syntese av 3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)dodeka-5-ynal (**63**)



$C_{18}H_{34}O_2Si$

Mm: 310.23

Utbytte: 70%

Fremgangsmåte:

Det beskyttede nitrilhydrinet **58** (0.271 g, 0.857 mmol) ble løst i heksan (8.0 mL) ved $-78^{\circ}C$. DIBAL-H (1.28 mL, 1 M, 1.5 eq) ble dråpevis tilsatt. Etter 20 min ble Rochelle salt (5.0 mL) tilsatt dråpevis, og reaksjonen gikk fra $-78^{\circ}C$ til romtemperatur. Resultatet av en tåket suspensjon ble helt over en løsning av DCM (20 mL) og Rochelle salt (20 mL). Vannfasen ekstrahert med DCM. Den samlede organiske fasen ble vasket med saltlake, tørket ($MgSO_4$), filtrert og dampet inn for å gi en råolje av det beskyttede aldehydet **63** (0.191 g; 70%).

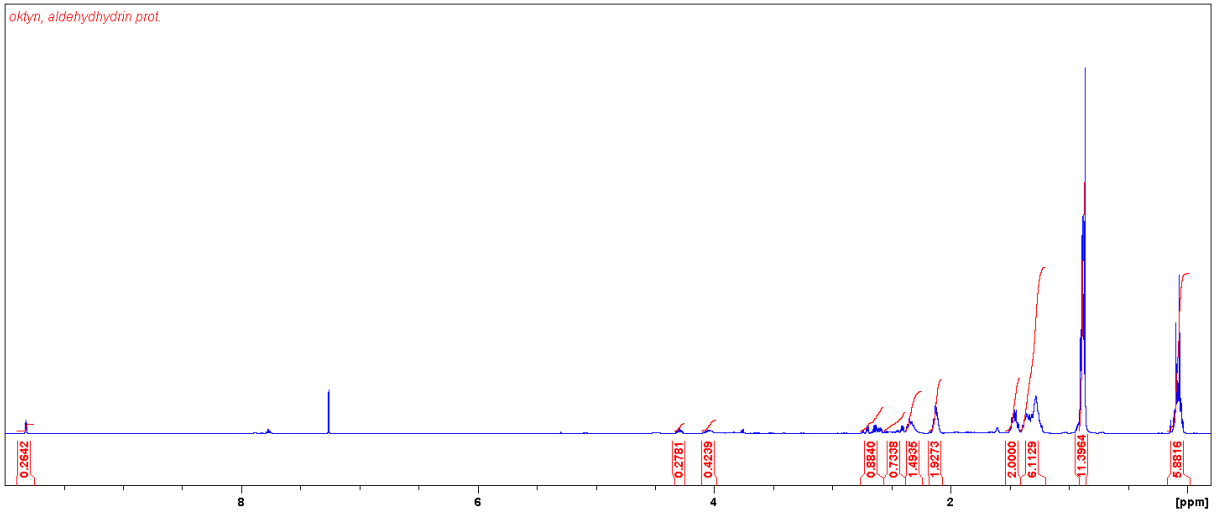
Data:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.87 (t, $J= 6.88$ Hz, 3H), 1.31 (m, 6H), 1.46 (qui, $J= 7.7$ Hz, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.32 (qt, $J= 2.5, 7.8$ og 16.4 Hz, 1H), 2.41 (dqui, $J= 2.4$ og 16.4 Hz, 1H), 2.60 (ddd, $J= 2.7, 7.1$ og 15.9 Hz, 1H), 2.70 (ddd, $J= 2.0, 4.2$ og 15.8 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 9.8 (q, $J= 2.0$ Hz, 1H).

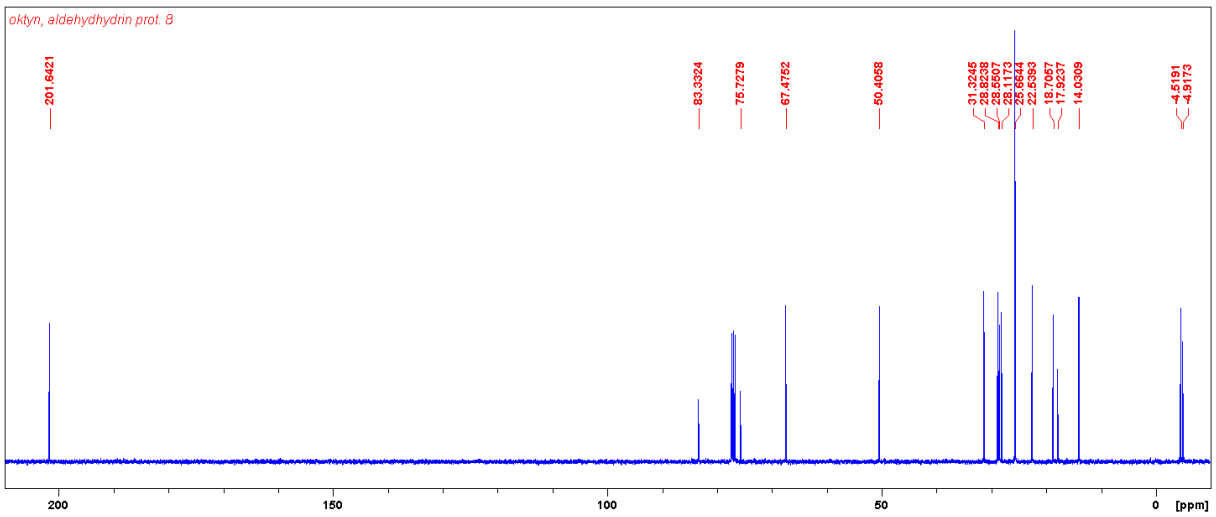
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ -4.91 (CH_3), -4.52 (CH_3), 14.0 (CH_3), 18.0 (CH_2), 18.7 (CH_2), 22.5 (CH_2), 25.6 (CH_3), 25.7 (CH_3), 25.7 (CH_3), 28.1 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.8 (CH_2), 31.3 (C), 50.4 (CH_2), 67.5 (CH), 75.7 (C), 83.8 (C), 201.8 (C=O).

IR: 2930, 2857, 1728, 1252, 1102, 839 cm^{-1} .

R_f: 0.60 (100% DCM)

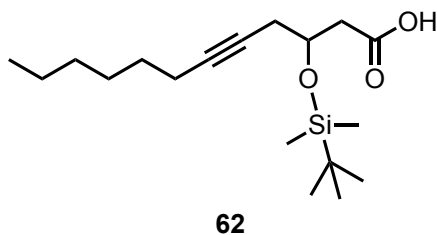


Spekter 4.33 ^1H -NMR av beskyttet aldehyd **63**.



Spekter 4.34 ^{13}C -NMR av beskyttet aldehyd **63**.

4.20 Syntese av 3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)dodeka-5-yn syre (**62**)



$C_{18}H_{34}O_3Si$

Mm: 326.23 g/mol

Utbytte: >95% (råolje)

Fremgangsmåte:

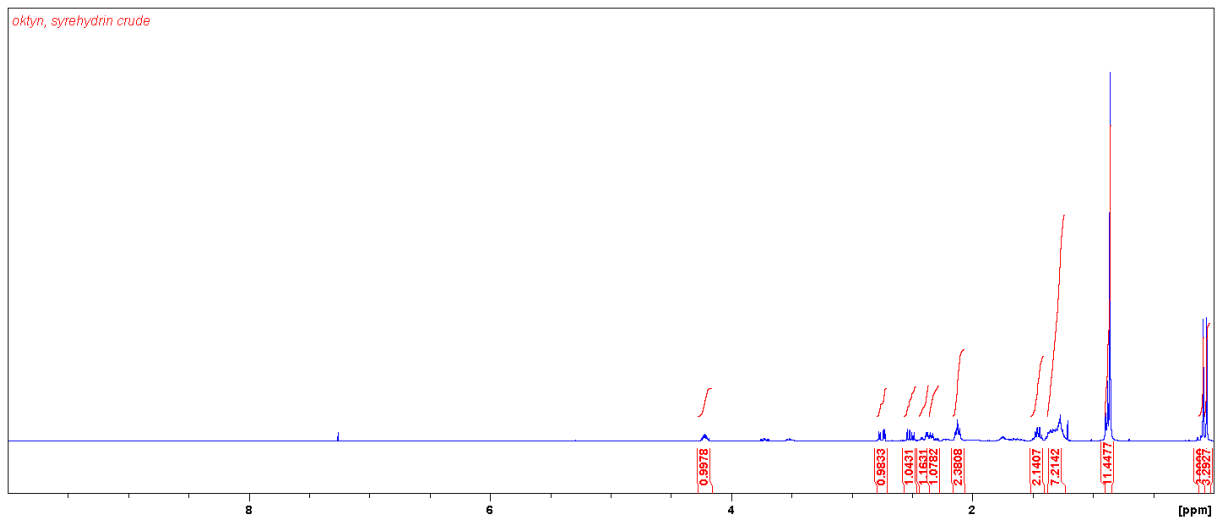
En løsning av råoljen av beskyttede aldehyd **63** (0.19 g, 0.62 mmol) ble løst i *tert*-butanol (4.0 mL) og H_2O (0.80 mL). Løsningen ble tilsatt til en løsning av sykloheksen (1.5 mL), NaH_2PO_4 (85 mg, 0.71 mmol, 1.15 eq), $NaClO_2$ (0.16 g, 1.84 mmol, 3 eq) ved $0^\circ C$. Det ble satt til å reagere i 2 t. NaH_2PO_4 (30 mg, 0.25 mmol, 0.4 eq), $NaClO_2$ (0.61 g, 0.68 mmol, 1.1 eq) ble tilsatt ved $0^\circ C$. Det ble satt til å reagere 1 t ved romtemperatur, før det ble dekantert over en løsning av DCM/ H_2O (3:1)(50 mL). Løsningen ble surgjort til pH 2 med 1 M HCl. Vannfasen ekstrahert med DCM. Den samlede organiske fasen ble vasket med saltlake, tørket (Na_2SO_4), og dampet inn for å gi en råolje av den beskyttede syren **62** (0.216 g; > 95%).

Data:

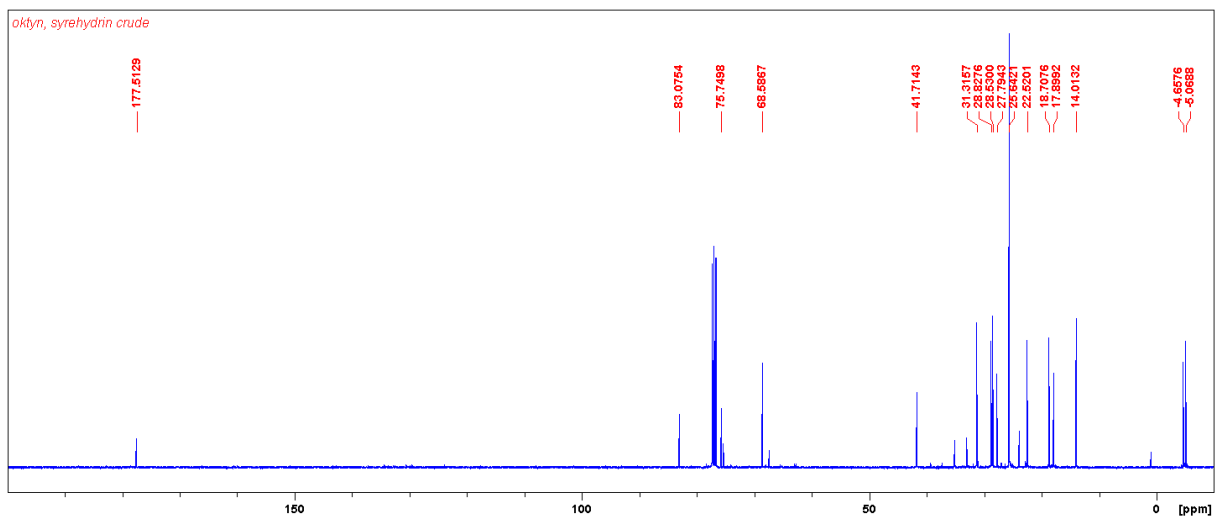
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.87 (t, $J= 6.88$ Hz, 3H), 1.31 (m, 6H), 1.46 (qui, $J= 7.6$ Hz, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.32 (qt, $J= 2.5, 7.8$ og 16.4 Hz, 1H), 2.41 (dqui, $J= 2.4$ og 16.4 Hz, 1H), 2.52 (dd, $J= 7.9$ og 15.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, $J= 3.95$ og 15.2 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ -5.06 (CH_3), -4.65 (CH_3), 14.0 (CH_3), 17.9 (CH_2), 18.7 (CH_2), 22.5 (CH_2), 25.6 (CH_3), 25.7 (CH_3), 25.7 (CH_3), 27.8 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.8 (CH_2), 28.8 (CH_2), 31.3 (C), 50.4 (CH_2), 67.5 (CH), 75.7 (C), 83.8 (C), 201.8 (C=O).

IR: 3439, 2930, 2857, 1465, 1191 cm^{-1} .

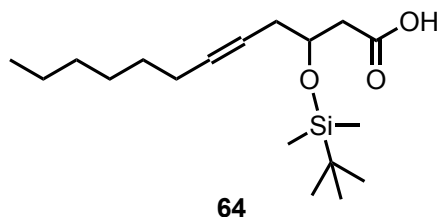


Spekter 4.35 $^1\text{H-NMR}$ av beskyttet syre **62**.



Spekter 4.36 $^{13}\text{C-NMR}$ av beskyttet syre **62**.

4.21 Forsøk på syntese av 3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)dodeka-5-en syre (**64**)



$C_{18}H_{36}O_3Si$

Mm: 328.24 g/mol

Utbytte: -

Fremgangsmåte:

En løsning av Ni-acetat (23.14 mg, 0.093 mmol, 0.14 eq) og EtOH (10 mL) ble det tilsatt sakte en suspensjon av $NaBH_4$ (3.55 mg, 0.093 mmol, 0.14 eq) i EtOH (1 mL) ved 0°C. Etter røring ved romtemperatur i 15 min, ble etylendiamin (0.183 mmol, 0.276 eq) tilsatt. Etterfulgt av beskyttede syre **62** (0.22 g, 0.66 mmol). Reaksjonen ble overvåket med TLC, og ble satt til å reagere i 2 t under H_2 -atm. Fargen gikk fra svart mot lilla før den endte opp på rosa.

Ble filtrert av en kort plugg med Celitt før kolonne.

4.22 Forsøk på syntese av 3-hydroksydodeka-5-yn syre (**65**)



65

$C_{12}H_{20}O_3$

Mm: 212.14 g/mol

Utbytte: -

Fremgangsmåte:

TBAF (3.53 mL, 3.53 mmol, 1.0 M, 5.0 eq) løst i THF (6.0 mL) ble tilsatt til den TBS-beskyttede syren **62** som var løst i THF (2.0 mL), ved 0°C. Reaksjonen ble satt til å reagere over natten før den ble stoppet med fosfatbuffer (pH = 7.2, 5 mL). Saltløsning (10 mL) og DCM (10 mL) ble tilsatt, og fasene ble separert. Den samlede organiske fasen ble tørket (Na_2SO_4) og dampet inn. Det ble ikke observert startmateriale, biprodukt eller ønsket produkt i spekteret som ble tatt opp.

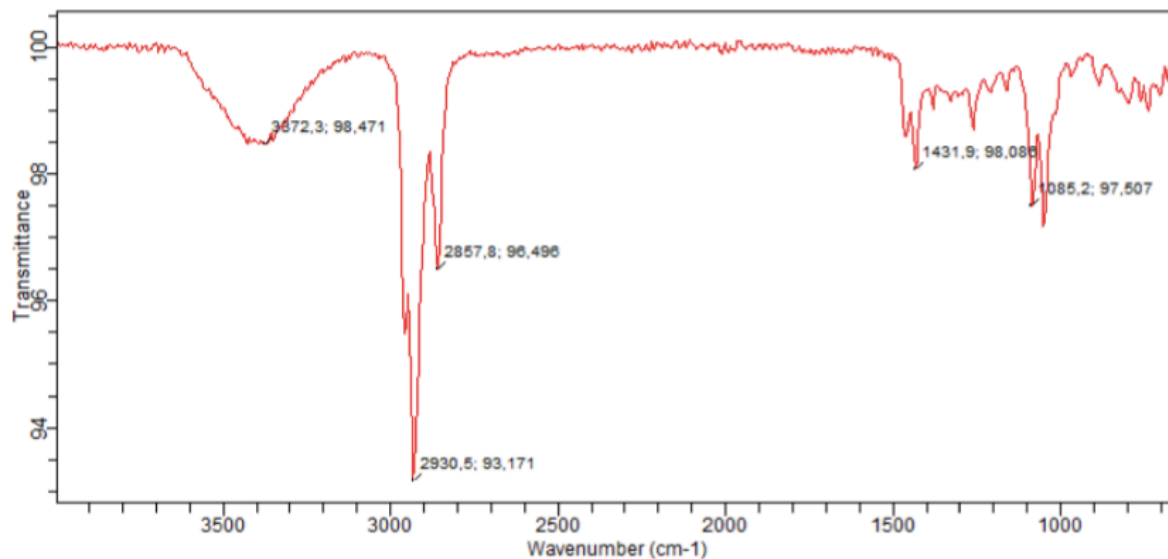
5 Referanser

1. Fox, S. R.; Ratledge, C.; Friend, J. *Biotechnol. Lett.* **1997**, *19*, 155-158.
2. Deva, R.; Ciccoli, R.; Schewe, T.; Kock, J. L. F.; Nigam, S. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell Biol. Lipids* **2000**, *1486*, 299-311.
3. Kock, J. L. F.; Venter, P.; Linke, D.; Schewe, T.; Nigam, S. *FEBS Lett.* **1998**, *427*, 345-348.
4. Groza, N. V.; Ivanov, I. V.; Romanov, S. G.; Myagkova, G. I.; Nigam, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9859-9863.
5. Flock, S.; Lundquist, M.; Skattebol, L. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 436-445.
6. Langseter *The use of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Total Syntheses of Natural Products (With Methylene Interrupted Z-double bonds)*, PhD: Norwegian University of Life Sciences, **2013**.
7. Filippova, L.; Antonsen, S.; Stenstroem, Y.; Hansen, T. V. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6572-6577.
8. Rensheng Xu, Y. Y., Weimin Zhao *Introduction to natural products chemistry*: **2010** p.^pp. 1-3.
9. Gunstone, F. D. *Lipid Synthesis and Manufacture*; Sheffield academic press: **1999** p.^pp. 402-403.
10. Serhan, C. N.; Petasis, N. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5922-5943.
11. Wang, D.; DuBois, R. N. *Nat. Rev. Cancer* **2010**, *10*, 181-193.
12. Primdahl, K. *Syntese av oksygenerte EPA-analoger med potensielle antiinflammatoriske effekter*, Master: Norwegian University of Life sciences, **2013**.
13. March, M. B. S. a. J. *March's advanced organic chemistry*, 6 ed.; John Wiley & sons: **2007** p.^pp. 1154-1155.
14. Dowle, M. D.; Davies, D. I. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 171-197.
15. K. C. Nicolaou, E. J. S. *Classics in total synthesis*; VCH verlagsgesellschaft: **1996** p.^pp. 71-72.
16. Corey, E. J.; Niwa, H.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1586-1587.
17. Corey, E. J.; Shih, C.; Cashman, J. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1983**, *80*, 3581-3584.
18. Wright, S. W.; Kuo, E. Y.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4399-4401.
19. Habrant, D.; Rauhala, V.; Koskinen, A. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2007-2017.
20. Seyferth, D.; Hilbert, P.; Marmor, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4811-4812.
21. Seyferth, D.; Marmor, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2493-2496.
22. Callant, P.; D'Haenens, L.; Van der Eycken, E.; Vandewalle, M. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 163-167.
23. Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 151-152.
24. Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 869-874.
25. Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769-3772.
26. Ramirez, F.; Desai, N. B.; McKelvie, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745-1747.
27. Wyatt, S. W. a. P. *Organic Synthesis*, 2 ed.: **2008** p.^pp. 108-109.
28. Sahu, B.; Muruganatham, R.; Namboothiri, I. N. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2477-2489.
29. Flock, S.; Holmeide, A. K.; Skattebol, L. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4005-4015.
30. Aarum, I. *Forsøk på syntese av (all-Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonan*, Master: Norwegian University of Life Sciences, **2014**.

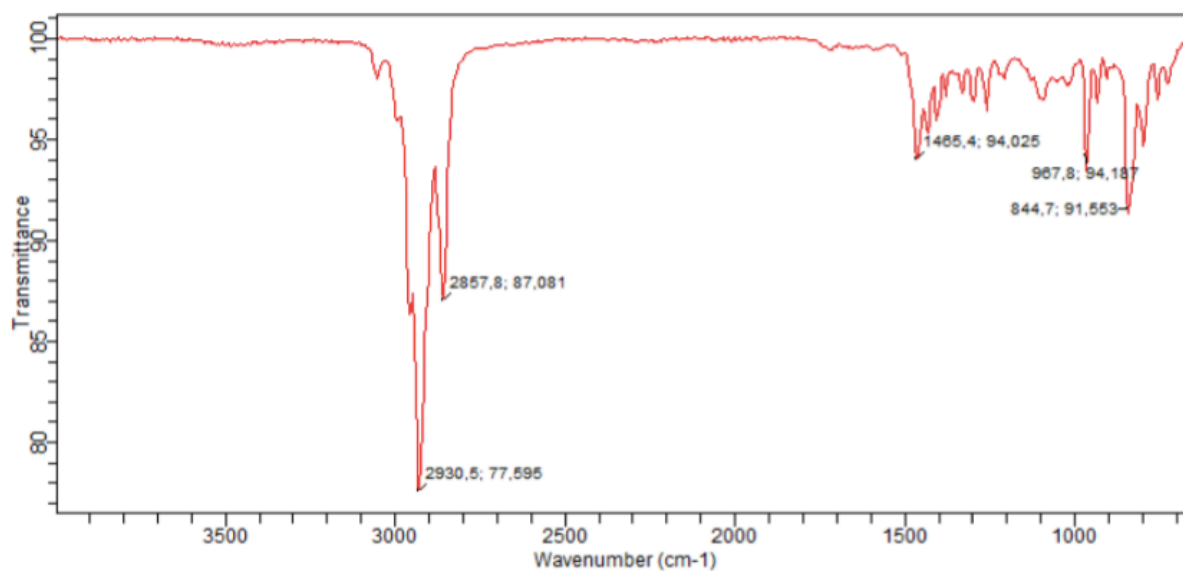
31. Ringdal, M. H. *Forsøk på syntese av (all-Z)- hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonan* Master: Norwegian University of Life Sciences, **2013**.
32. Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391-394.
33. Magnusson, C. D.; Haraldsson, G. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2841-2847.
34. Eis, M. J.; Wrobel, J. E.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3693-3694.
35. Flock, S.; Antonsen, S.; Gallantree-Smith, H.; Langseter, A. M.; Skatteboel, L.; Stenstroem, Y. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4518-4522.

Vedlegg

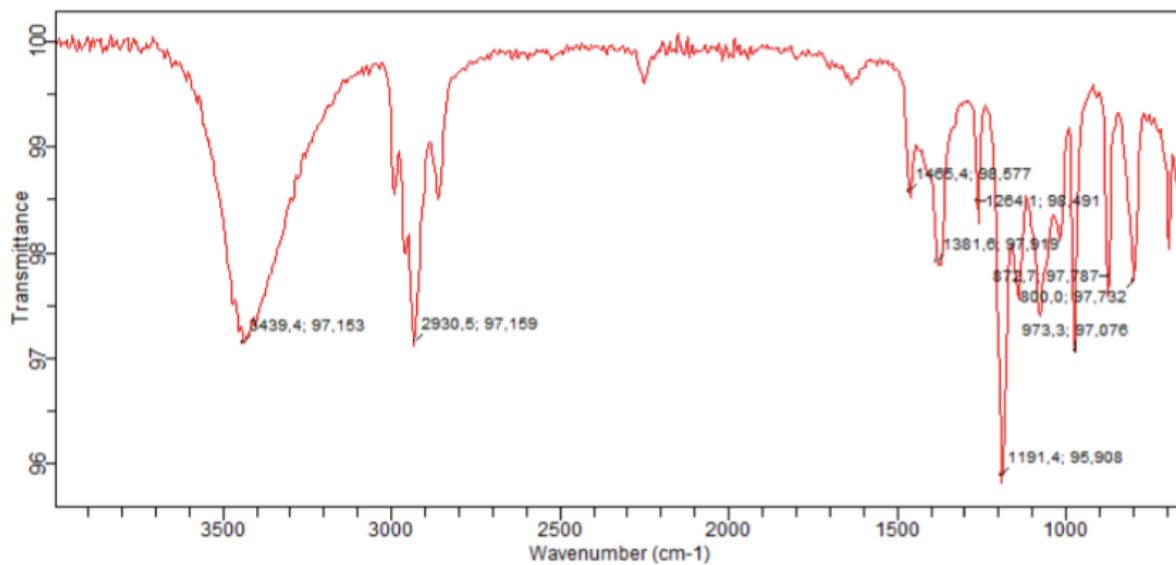
IR spekter



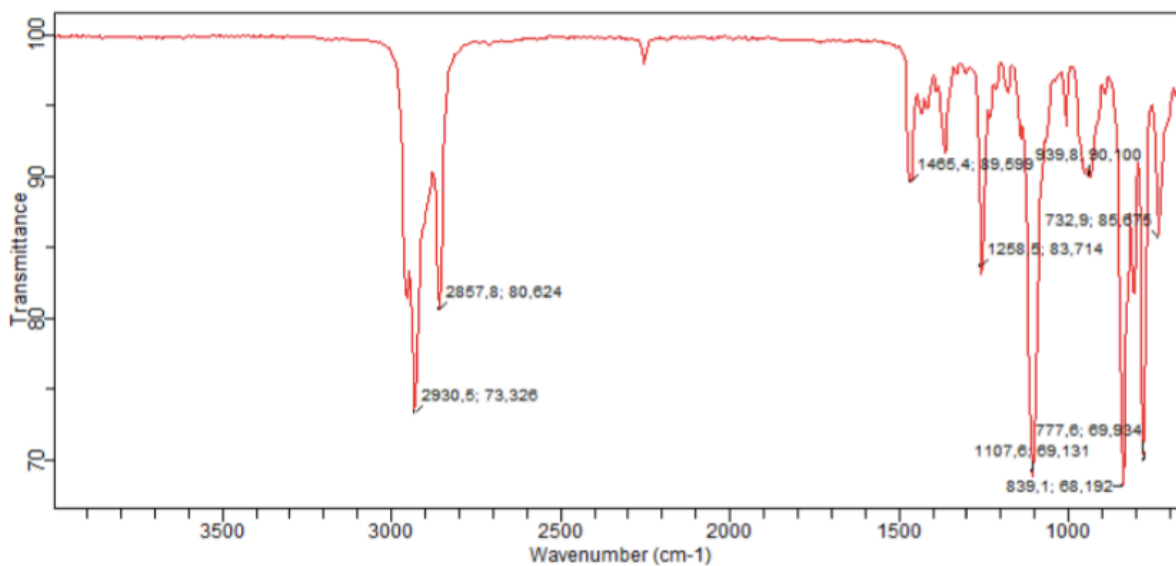
Spekter 0.1 IR av klorhydrin 54.



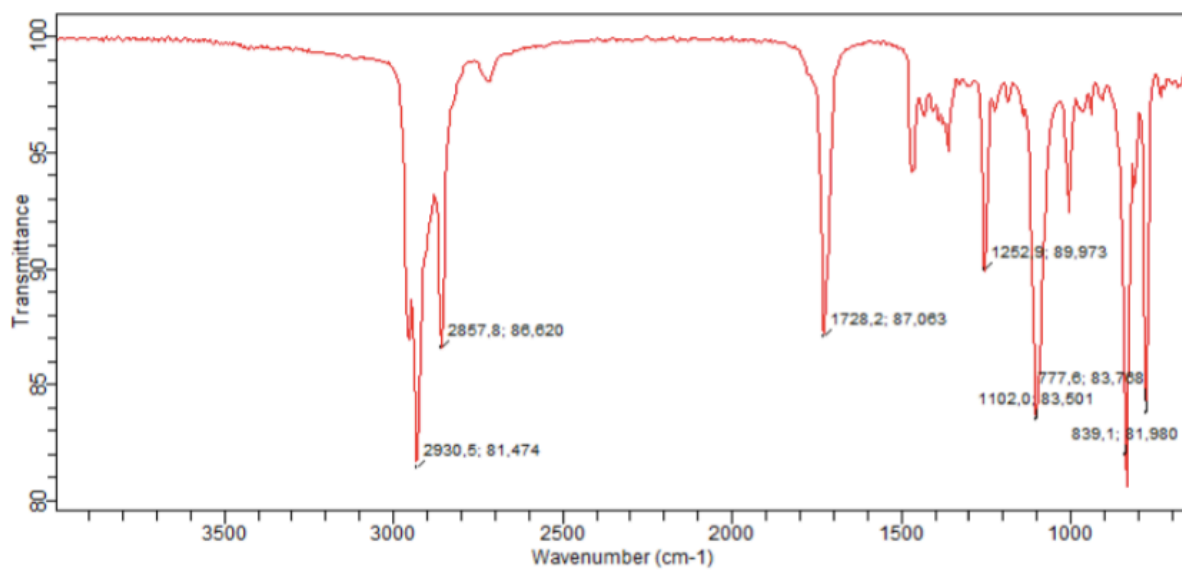
Spekter 0.2 IR av epoksid 60.



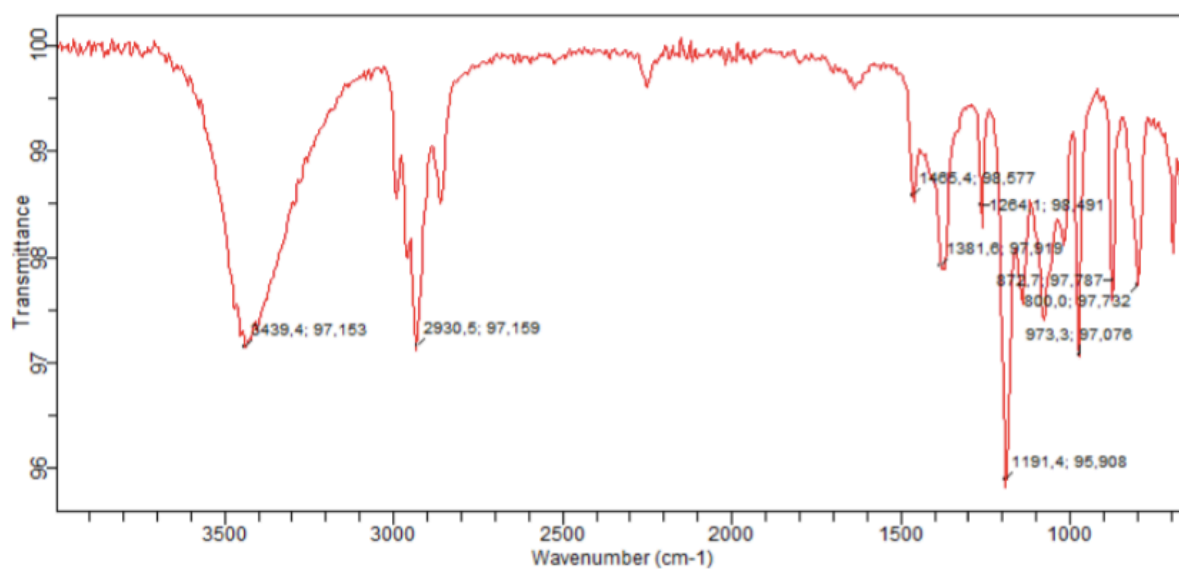
Spekter 0.3 IR av β -hydroksynitril **61**.



Spekter 0.4 IR av beskyttet nitilhydrin **58**.



Spekter 0.5 IR av beskyttet aldehyd **63**.



Spekter 0.6 IR av beskyttet syre **62**.

HR-MS spekter

Single Mass Analysis

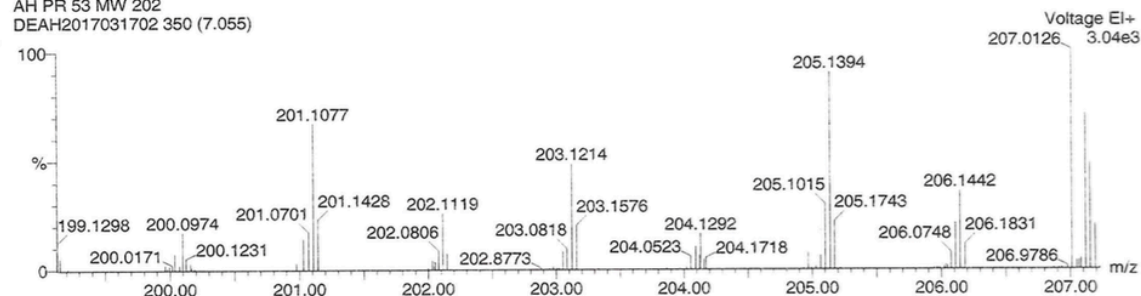
Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

18 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

AH PR 53 MW 202
DEAH2017031702 350 (7.055)



Minimum: -1.5
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
202.1119	202.1124	-0.5	-2.7	2.0	1	C11 H19 O Cl

Spekter 0.7 HR-MS spekter av klorhydrin 54.

Single Mass Analysis

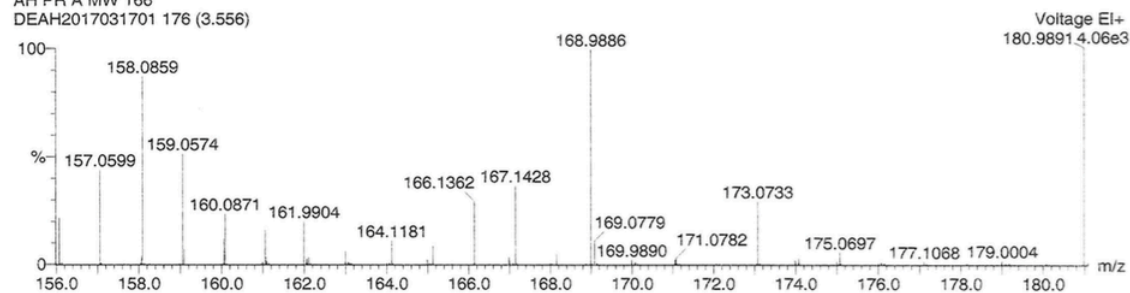
Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

9 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

AH PR A MW 166
DEAH2017031701 176 (3.556)



Minimum: -1.5
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
166.1362	166.1358	0.4	2.6	3.0	1	C11 H18 O

Spekter 0.8 HR-MS spekter av epoksid 60.

Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

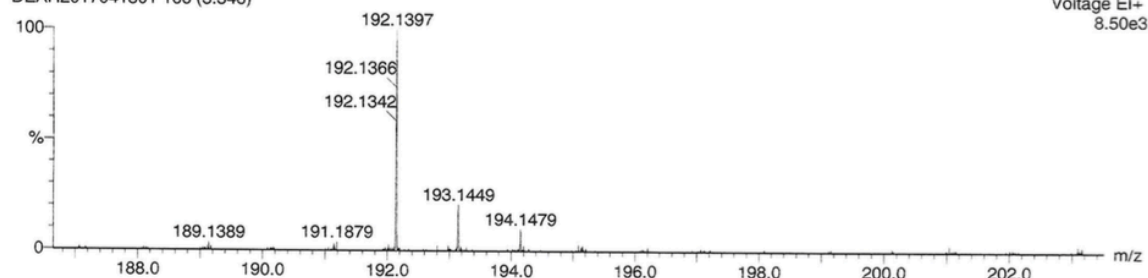
Isotope matching not enabled

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

20 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

pr 54 mw 193

DEAH2017041301 166 (3.346)



Minimum: -1.5
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Formula
193.1449	193.1467	-1.8	-9.1	4.0	C12 H19 N O

Spekter 0.9 HR-MS spekter av β -hydroksynitрил 61.

Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

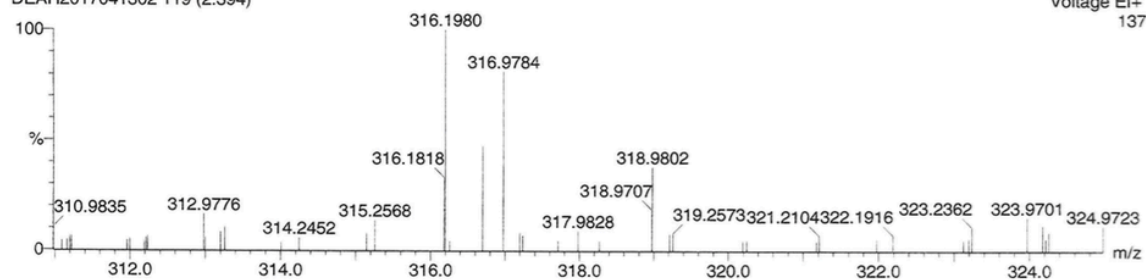
Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

51 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

pr 55 mw 316

DEAH2017041302 119 (2.394)



Minimum: -1.5
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
316.1980	316.1989	-0.9	-2.9	2.0	2	C17 H33 O Si Cl
	316.1958	2.2	7.0	7.0	1	C21 H29 Cl

Spekter 0.10 HR-MS spekter av beskyttet nitilhydrin 58.

Single Mass Analysis

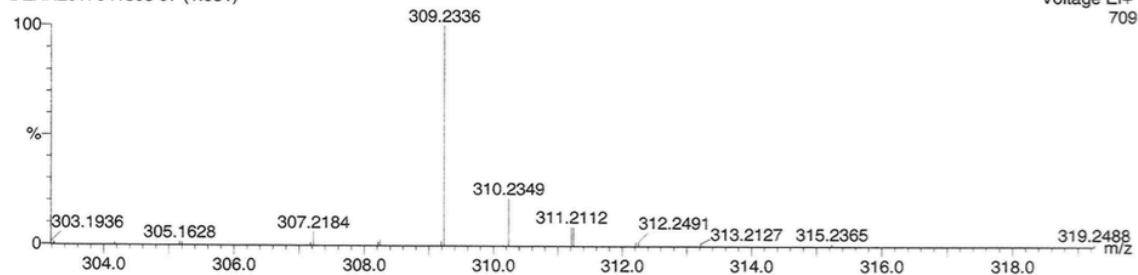
Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

26 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

pr 56 mw 310
DEAH2017041303 97 (1.951)



Minimum:

Maximum: 200.0 10.0 -1.5

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
310.2349	310.2328	2.1	6.7	3.0	1	C18 H34 O2 Si

Spekter 0.11 HR-MS spekter av beskyttet aldehyd **63**.

Single Mass Analysis

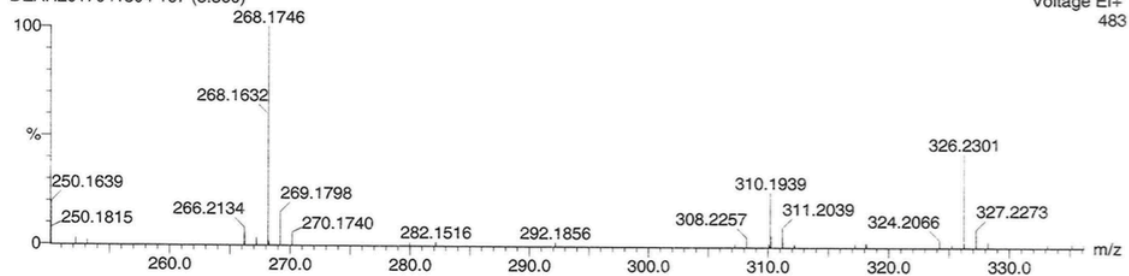
Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

35 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

pr 57 mw 326
DEAH2017041304 167 (3.360)



Minimum:

Maximum: 200.0 10.0 -1.5

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
326.2301	326.2277	2.4	7.3	3.0	1	C18 H34 O3 Si

Spekter 0.12 HR-MS spekter av beskyttet syre **62**.



Norges miljø- og biovitenskapelig universitet
Noregs miljø- og biovitenskapelige universitet
Norwegian University of Life Sciences

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway